

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2007 年 2 月 8 日 (08.02.2007)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2007/015578 A1

(51) 国際特許分類:

C12Q 1/02 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01) G01N 33/577 (2006.01)

くば市東光台 5 丁目 1 番地 3 エーザイ株式会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP).

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2006/315698

(22) 国際出願日:

2006 年 8 月 2 日 (02.08.2006)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:

特願 2005-224173 2005 年 8 月 2 日 (02.08.2005) JP
特願 2006-164700 2006 年 6 月 14 日 (14.06.2006) JP

(74) 代理人: 小林 浩, 外(KOBAYASHI, Hiroshi et al.); 〒1040028 東京都中央区八重洲二丁目 8 番 7 号 福岡ビル 9 階 阿部・井窪・片山法律事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エーザイ・アール・アンド・ディー・マネジメント株式会社 (EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1128088 東京都文京区小石川四丁目 6 番 10 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 上仲 俊光 (UE-NAKA, Toshimitsu) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台 5 丁目 1 番地 3 エーザイ株式会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP). 山本 裕之 (YAMAMOTO, Yuji) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台 5 丁目 1 番地 3 エーザイ株式会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP). 松井 順二 (MATSUI, Junji) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つ

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: METHOD FOR ASSAY ON THE EFFECT OF VASCULARIZATION INHIBITOR

(54) 発明の名称: 血管新生阻害物質の効果を検定する方法

(57) Abstract: Disclosed is a method for prediction of the effect of a vascularization inhibitor. The anti-tumor effect of a vascularization inhibitor can be predicted by evaluating the EGF-dependence property of the inhibitor with respect to the proliferation and/or survival of a tumor cell and using the evaluated EGF-dependence property as a measure. The anti-tumor effect of a vascularization inhibitor correlates with the EGF-dependency property of the inhibitor with respect to the proliferation and/or survival of a tumor cell. Therefore, a vascularization inhibitor can exert an excellent anti-tumor effect by using it in combination with a substance having an EGF inhibitory effect.

(57) 要約: 本発明は、血管新生阻害物質の効果を予測する方法を提供し、血管新生阻害物質の抗腫瘍効果は、腫瘍細胞の増殖および／または生存に対する EGF 依存性を評価し、増殖および／または生存に対する EGF 依存性を指標とすることにより予測することができる。また、血管新生阻害物質の抗腫瘍効果は、腫瘍細胞の増殖および／または生存に対する EGF 依存性と相関することから、血管新生阻害物質は、EGF 阻害活性を有する物質と併用することにより優れた抗腫瘍効果を示すことができる。

WO 2007/015578 A1

明 細 書

血管新生阻害物質の効果を検定する方法

5 技術分野

本発明は、血管新生阻害物質、例えば、血管内皮細胞増殖因子 (Vascular Endothelial Growth Factor (以下、「VEGF」と称する場合がある)) 阻害活性を有する物質 (以下、「VEGF 阻害物質」と称する場合がある) の効果を予測する新規方法に関するものである。

- 10 また、本発明は、VEGF レセプターキナーゼ阻害物質と EGF 阻害活性を有する物質 (以下、「EGF 阻害物質」と称する場合がある) とを組み合わせる医療組成物およびキットならびに癌の治療方法に関するものである。

背景技術

- 15 臨床試験において、血管新生阻害物質は、抗腫瘍剤として有用であることが明らかにされている。例えば、血管新生因子の中で重要な役割を担っている VEGF に対する中和抗体製剤であるベバシズマブは、臨床試験において、大腸癌に対して抗腫瘍効果を示したことが報告されている (文献 5)。

- 20 また、血管新生阻害物質として、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドが知られている (文献 1、2 および 3)。

- ところで、血管新生阻害物質の効果を判定すること、血管新生阻害物質の効果のある濃度を決定すること、血管新生阻害物質の効果を投与前に予測することは、血管新生阻害物質を用いた治療を効率よく進め、患者の QOL 向上に貢献するために、非常に有用である (文献 6)。前二者については現在、数多くの研究がなされている (文献 7)。具体的には、Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging (DCE-MRI)、Positron Emission Tomography (PET)、Interstitial Fluid Pressure, serum VEGF などの方法が知られており、中でも DCE-MRI は、血管新生阻害物質の効果を判定する方法として有効であるとさ
- 25

れつつある（文献8）。

一方で、血管新生阻害物質の効果を投与前に予測することは、治療を受ける患者にとって無効な薬剤の投与の回避、副作用の軽減などを可能とするために、非常に有益であり、かつ重要事項である（文献6）。しかしながら、血管新生
5 阻害物質の効果を投与前に予測する方法については、未だ有効な方法は、見つかっていない。

近年、VEGF 阻害活性を有する物質と EGF 阻害活性を有する物質とを組み合わせた癌の治療方法が報告されている（文献4、9-11）。しかしながら、具体的にどのようなVEGF 阻害活性を有する物質およびEGF 阻害活性を有する物質
10 を使用すれば癌を治療できるのかについては、未だ明らかではない。

文献：

1. 国際公開第02/32872号パンフレット
2. 国際公開第2004/080462号パンフレット
3. 国際公開第2005/063713号パンフレット
- 15 4. 国際公開第2002/041882号パンフレット
5. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer, New England Journal of Medicine. 2004, 350, 2335-2342.
6. Inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling in
20 cancer causes loss of endothelial fenestrations, regression of tumor vessels, and appearance of basement membrane ghosts. American Journal of Pathology., 2004, 165, 35-52.
7. Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has antivasular effects in human rectal cancer, Nature Medicine, 2004, 10,
25 145-147.
8. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging as a biomarker for the pharmacological response of PTK787/ZK 222584, an inhibitor of the vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases, in patients with advanced colorectal cancer and liver metastases: results

from two phase I studies., Journal of Clinical Oncology., 2003, 21, 3955-3964.

9. The Antitumor and Antiangiogenic Activity of Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Inhibition Is Potentiated by ErbB1 Blockade,

5 Clinical Cancer Research. 2005, 11, 4521-4532.

10. Effects of combination anti-vascular endothelial growth factor receptor and anti-epidermal growth factor receptor therapies on the growth of gastric cancer in a nude mouse model, European Journal of Cancer. 2002, 38, 1133-1140.

10 11. Blockade of Vascular Endothelial Growth Factor Receptor and Epidermal Growth Factor Receptor Signaling for Therapy of Metastatic Human Pancreatic Cancer, Cancer Research. 2002, 62, 1996-2003.

発明の開示

15 本発明は、このような状況に鑑みてなされたものであり、その解決しようとする課題は、血管新生阻害物質の効果を予測する方法を見出すことにある。

また、本発明の解決しようとする課題は、優れた抗腫瘍効果を有する医薬組成物およびキットならびに癌の治療方法を見出すことにある。

20 本発明者らは、上記課題を解決するため、鋭意検討を重ねた結果、血管新生阻害物質である 4-（3-クロロ-4-（シクロプロピルアミノカルボニル）アミノフェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの抗腫瘍効果は、上皮増殖因子（Epidermal Growth Factor（以下、「EGF」と称する場合がある）レセプターの発現量および/またはそのリン酸化の程度と相関することを見出した。

25 より詳細には、15 種類のヒト癌細胞株皮下移植モデル（in vivo）における 4-（3-クロロ-4-（シクロプロピルアミノカルボニル）アミノフェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの抗腫瘍効果を調べ、当該効果の強さにより、上記 15 種類のヒト癌細胞株を高感受性 3 株、中感受性 4

株、低感受性 8 株に分類した。

次に、ヒト癌細胞株皮下移植モデルの皮下で増殖したそれぞれの細胞株における EGF レセプターの発現量およびそのリン酸化の程度をウエスタンブロットにより解析した。

- 5 そして、各細胞株における EGF レセプターの発現量およびそのリン酸化の程度と各細胞株における 4-（3-クロロ-4-（シクロプロピルアミノカルボニル）アミノフェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドに対する感受性とを比較したところ、高感受性および中感受性 7 株のうち 6 株において EGF レセプターの相当量の発現および／またはそのリン酸化が認められた
10 のに対し、低感受性株においては、EGF レセプターの相当量の発現および／またはそのリン酸化が認められた株は 8 株のうち 1 株のみであった。

- 腫瘍細胞における EGF レセプターの発現量および／またはそのリン酸化の程度は、それぞれの細胞株が増殖および／または生存する際の EGF 依存性を示すと考えられることから、EGF への依存性の高い癌細胞株ほど 4-（3-クロロ
15 -4-（シクロプロピルアミノカルボニル）アミノフェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドに対する感受性が高いことが明らかとなった。

- よって、血管新生阻害物質の抗腫瘍効果は、腫瘍細胞の増殖および／または生存に対する EGF 依存性を評価し、増殖および／または生存に対する EGF 依存性を指標とすることにより、血管新生阻害物質を患者に投与せずに予測することが
20 できることを見出した。

また、血管新生阻害物質の抗腫瘍効果は、腫瘍細胞の増殖および／または生存に対する EGF 依存性と相関することから、血管新生阻害物質は、EGF 阻害物質と併用することにより優れた抗腫瘍効果を発揮することを見出した。

- そして、4-（3-クロロ-4-（シクロプロピルアミノカルボニル）アミノフェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドは、EGF 阻害物質である 4-（3-エチニルフェニルアミノ）-6, 7-ビス（2-メトキシエトキシ）-キナゾリン（以下、「エルロチニブ」と称する場合がある）と併用することにより、優れた抗腫瘍効果を示すことを確認した。
25

すなわち本発明は、以下に関する。

1. 血管新生阻害物質の抗腫瘍効果を予測する方法であって、

腫瘍細胞の増殖および／または生存に対する EGF 依存性を評価する工程と、

評価された EGF 依存性を指標として、癌患者が血管新生阻害物質に対して高感受性であるか否かを判断する工程と、

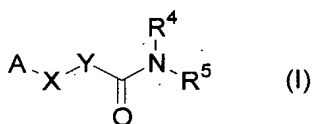
5 を含む、前記方法。

本発明において、腫瘍細胞は、癌患者から採取されたものを使用することができる。

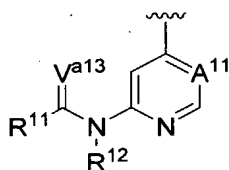
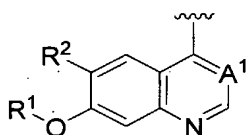
本発明において、EGF 依存性の評価は、TGF- α 、HB-EGF、EGF、Epiregulin、EGF レセプターからなる群から選択される少なくとも一つの発現量を指標に行うことができ、あるいは、EGF レセプターのリン酸化の程度を指標に行うことができる。EGF レセプターのリン酸化の測定は、例えば、ウエスタンブロットなどの免疫化学的方法により行われる。

本発明の方法において対象となる血管新生阻害物質は、例えば VEGF レセプターキナーゼ阻害物質である。VEGF レセプターキナーゼ阻害物質の例を以下に示す。

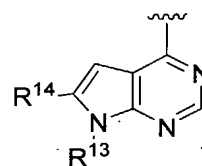
一般式 (I) :



[式 (I) 中、A は、式



または



20 (式中、 R^1 は、式 $-V^1-V^2-V^3$ (式中、 V^1 は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を意味する； V^2 は、単結合、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式 $-CONR^6-$ で表される基、式 $-SO_2NR^6-$ で表される基、式 $-NR^6SO_2-$ で表される基、式 $-NR^6CO-$ で表される基または式 $-NR^6-$ で表される基を意味する (式中、 R^6 は、
25 水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基または置換基を有して

いてもよい C_{3-8} シクロアルキル基を意味する。); V^3 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5~10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3~10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。)で表される基を意味する;

- R^2 は、シアノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基または式- C
- 10 $ONV^{a11}V^{a12}$ (式中、 V^{a11} は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5~10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3~10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する; V^{a12} は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5~10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3~10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基または置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルコキシ基を意味する。)で表される基を意味する;
- 15
- 20

A^1 は、置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する;

- R^{11} は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5~10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3~10員非芳香族ヘテロ環式基または置換基を有していてもよいモノ- C_{1-6} アルキルアミノ基を意味する;
- 25

R^{12} は、水素原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を意味する；

V^{a13} は、酸素原子または硫黄原子を意味する；

A^{11} は、置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する；

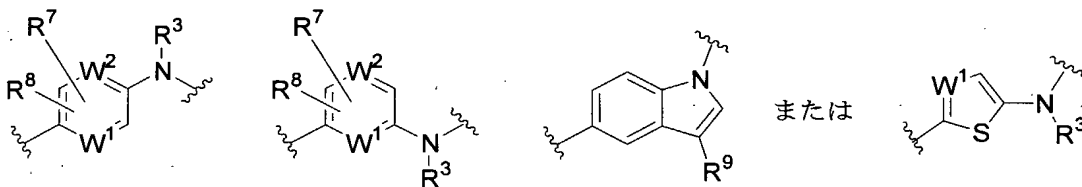
- 5 R^{13} は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基または置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基を意味する；

R^{14} は、式 $-V^{a14}-V^{a15}$ （式中、 V^{a14} は、単結合またはカルボニル基を意味する； V^{a15} は、水素原子、水酸基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、アミノ基、置換基を有していてもよいモノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、置換基を有していてもよいジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、ホルミル基、カルボキシ基または置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基を意味する。）で表される基を意味する。）で表される基を意味する；

- 10 よい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、アミノ基、置換基を有していてもよいモノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、置換基を有していてもよいジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、ホルミル基、カルボキシ基または置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基を意味する。）で表される基を意味する。）で表される基を意味する；
- 15

Xは、酸素原子または硫黄原子を意味する；

Yは、式



- 20 （式中、 R^3 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アシル基または置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基を意味する；

- 25 R^7 および R^8 は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有し

ていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、ホルミル基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アシル基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基または式 $-CONV^{d1}V^{d2}$ （式中、 V^{d1} および V^{d2} は、それぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を意味する。）で表される基を意味する；

R^9 は、水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を意味する；

W^1 および W^2 は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。）で表される基を意味する；

R^4 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アシル基または置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基を意味する；

R^5 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する]で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

さらに、本発明において VEGF レセプターキナーゼ阻害物質として、以下の化合物を例示することができる。

(1) N-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-6-メトキシ-7-[2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)エトキシ]キナゾリン-4-アミン、

(2) N-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-6-メトキシ-7-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ]キナゾリン-4-アミン、

- (3) 3-[(2, 4-ジメチルピロール-5-イル)メチレン]-2-インドリノ
ン、
- (4) (Z)-3-[(2, 4-ジメチル-5-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロインド
ール-3-イリデンメチル)-1H-ピロール-3-イル)-プロピオニック アシッ
5 ド、
- (5) 5-(5-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロインドール-3-イリデン
メチル)-2, 4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボキシリック アシッド (2
-ジェチルアミノエチル) アミド、
- (6) N, N-ジメチルグリシン 3-{5, 6, 7, 13-テトラヒドロ-9-[(1
10 -メチルエトキシ)メチル]-5-オキソ-12H-インデノ(2, 1-a)ピロロ(3,
4-c)カルバゾール-12-イル}プロピルエステル、
- (7) 3-(4-ブromo-2, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-5-[3-(4-
ピロリジン-1-イル-ブチル)-ウレイド]-イソチアゾール-4-カルボキシリッ
ク アシッド アミド、
- (8) N-{2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]
15 フェニル}-N'-プロピルウレア、
- (9) 1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジン、
- (10) N-{2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フ
ェニル}-N'-(5-メチル-3-イソキサゾリル)ウレア、
- (11) 4-[(4-フルオロ-2-メチルインドール-5-イル)オキシ]-6-メ
20 トキシ-7-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]キナゾリン、
- (12) 6-[2-(メチルカルバモイル)フェニルスルファニル]-3-E-[2
-(ピリジン-2-イル)エテニル]インダゾール、
- (13) 5-((Z)-(5-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3H-インド
25 ル-3-イリデン)メチル)-N-((2S)-2-ヒドロキシ-3-モルホリン-4-イ
ルプロピル)-2, 4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボキサミド、
- (14) 3-((キノリン-4-イルメチル)アミノ)-N-(4-(トリフルオロメ
トキシ)フェニル)チオフェン-2-カルボキサミド、
- (15) 6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-メチル-2-フェニルアミノ-8H-

ピリド[2, 3-d]ピリミジン-7-オン、

(16) 2-((1, 6-ジヒドロ-6-オキソ-ピリジン-3-イルメチル) アミノ)
-N-(3-(トリフルオロメチル) フェニル)-3-ピリジン-カルボキサミド、

(17) 4-(4-(4-クロロ-フェニルアミノ)-フロ[2, 3-d]ピリダジン-
5 7-イルオキシメチル)-ピリジン-2-カルボキシリック アシッド メチルア
ミド、

(18) N-(3-トリフルオロメチル-4-クロロフェニル)-N'-(4-(2-メチ
ルカルバモイルピリジン-4-イル) オキシフェニル) ウレア、

(19) 4-アミノ-5-フルオロ-3-(6-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-
10 1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-1H-キノリン-2-オン、

(20) 4-(4-(1-アミノ-1-メチル-エチル)-フェニル)-2-(4-(2-
モルホリン-4-イル-エチル)-フェニルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリ
ル、

(21) [6-[4-[(4-エチルピペラジン-1-イル) メチル] フェニル]
15 -7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル]-((R)-1-フェニル
エチル) アミン、

(22) 9-(1-メチルエトキシ) メチル-12-(3-ヒドロキシプロピ
ル)-6H, 7H, 13H-インデノ[2, 1-a]ピロロ[3, 4-c]カルバゾ
ール-5-オン、

(23) N-(2, 4-ジフルオロフェニル)-N'-{4-[(6, 7-ジメト
20 キシ-4-キノリル)-オキシ]-2-フルオロフェニル} ウレア、

(24) N-[4-(3-アミノ-1H-インダゾール-4-イル) フェニル]
-N'-(2-フルオロ-5-メチルフェニル) ウレア、

(25) 2-メチル-6-[2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)
-チエノ[3, 2-b]ピリジン-7-イルオキシ]-ベンゾ[b]チオフェ
ン-3-カルボキシリック アシッド メチルアミド、

(26) (R)-1-(4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5
-イルオキシ)-5-メチルピロロ[1, 2-f][1, 2, 4]トリアジン-
6-イルオキシ) プロパン-2-オール、

(27) (S) - ((R) - 1 - (4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5 - メチルピロロ [1, 2-f] [1, 2, 4] トリアジン - 6 - イルオキシ) プロパン - 2 - オール) 2 - アミノプロパノエート

(28) 3 - [(4 - モルホリン - 4 - イル - フェニルアミノ) - メチレン] -
5 1, 3 - ジヒドロインドール - 2 - オン

(29) 5 - [[4 - [(2, 3 - ジメチル - 2H - インダゾール - 6 - イル) メチルアミノ] ピリミジン - 2 - イル] アミノ] - 2 - メチルベンゼンスルホンアミド

(30) (3Z) - 3 - [6 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ) キノリン -
10 2 (1H) - イリデン] - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - インドール - 2 - オン
および

(31) 2 - ((2 - ((4 - (4 - (4 - (tert - ブチル) アニリノ) フェノキシ) - 6 - メトキシ - 7 - キノリル) オキシ) エチル) アミノ) - 1 - エタノール

15 からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

本発明の方法において対象となる血管新生阻害物質は、例えば、抗 VEGF レセプター抗体、抗 VEGF 抗体、FGF レセプターキナーゼ阻害物質、PDGF レセプターキナーゼ阻害物質、EGF レセプターキナーゼ阻害物質、抗 FGF レセプター抗体、
20 抗 PDGF レセプター抗体、抗 EGF レセプター抗体、抗 FGF 抗体、抗 PDGF 抗体および抗 EGF 抗体からなる群から選択される少なくとも一つであってもよい。

2. 本発明は、上記 1. に記載の方法において使用するためのキットであって、以下の (1) ~ (4) のキットを提供する。

25 (1) 抗 TGF- α 抗体、抗 HB-EGF 抗体、抗 EGF 抗体、抗 Epregrulin 抗体、抗 EGF レセプター抗体、抗リン酸化 EGF レセプター抗体および抗リン酸化抗体からなる群から選択される少なくとも一つを含む、キット。

(2) 抗 EGF レセプター抗体および／または抗リン酸化 EGF レセプター抗体を含む、キット。

(3) TGF- α 遺伝子、HB-EGF 遺伝子、EGF 遺伝子、Epiregulin 遺伝子および EGF レセプター遺伝子からなる群から選択される少なくとも一つの遺伝子の転写産物である RNA の少なくとも一部に相補的な配列を含むポリヌクレオチドを含む、キット。

- 5 (4) EGF レセプター遺伝子の転写産物である RNA の少なくとも一部に相補的な配列を含むポリヌクレオチドを含む、キット。

3. VEGF レセプターキナーゼ阻害物質と EGF 阻害活性を有する物質とを組み合わせる医療組成物。

- 10 本発明の医療組成物において、VEGF レセプターキナーゼ阻害物質は、上記 1. の項で例示したものを使用することができる。また、EGF 阻害活性を有する物質は、例えば、EGF レセプターキナーゼ阻害物質、抗 EGF レセプター抗体および抗 EGF 抗体からなる群から選択される少なくとも一つを挙げることができる。

また、EGF レセプターキナーゼ阻害物質の具体例を以下に示す。

- 15 (1) 4-(3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-7-メトキシ-6-(3-(4-モルホリノ)プロポキシ)キナゾリン、

(2) 4-(3-エチルフェニルアミノ)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)-キナゾリン、

- (3) N-[3-クロロ-4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]フェニル]-6-
20 -[5-[[[2-(メチルスルホニル)エチル]アミノ]メチル]フラン-2-イル]キナゾリン-4-アミン、

(4) N-[4-[N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-[3-(4-モルホリニル)プロポキシ]キナゾリン-6-イル]アクリルアミド、

- (5) (2E)-N-[4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-3-
25 -シアノ-7-エトキシ-6-キノリニル]-4-(ジメチルアミノ)-2-ブテンアミド、

(6) [6-[4-[(4-エチルピペラジン-1-イル)メチル]フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-(R)-1-フェニルエチルアミン、

および

(7) (E) -N- {4-[3-クロロ-4-(2-ピリジニルメトキシ)アニリ
ノ]-3-シアノ-7-エトキシ-6-キノリニル}-4-(ジメチルアミノ)
-2-ブテンアミド

- 5 からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に
許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

EGF レセプターキナーゼ阻害物質は、4-(3-エチニルフェニルアミノ)
-6, 7-ビス(2-メトキシエトキシ)-キナゾリン、もしくはその薬理学
的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物であることが好ましい。

- 10 抗 EGF レセプター抗体としては、セツキシマブ、panitumumab、matuzumab、
nimotuzumab、IMC-11F8 および MDX-447 からなる群から選択される少なくとも
一つの抗体を例示することができる。

4. (a) VEGF レセプターキナーゼ阻害物質と EGF 阻害活性を有する物質とを
15 併用することを記載した、包装容器、取扱説明書および添付文書からなる群か
ら選択される少なくとも一つと、

(b) VEGF レセプターキナーゼ阻害物質を含む医薬組成物と、
を含有するキット。

- 本発明のキットにおいて、VEGF レセプターキナーゼ阻害物質および EGF 阻害
20 活性を有する物質は、上記 1. および 3. の項で例示したものを使用すること
ができる。

5. VEGF レセプターキナーゼ阻害物質を含んでなる製剤と、EGF 阻害活性を有
する物質を含んでなる製剤とをセットにしたことを特徴とするキット。

- 25 本発明のキットにおいて、前記 VEGF レセプターキナーゼ阻害物質および EGF
阻害活性を有する物質は、上記 1. および 3. の項で例示したものを使用する
ことができる。

6. EGF 阻害活性を有する物質と併用投与するための、VEGF レセプターキナー

ぜ阻害物質を含む医薬組成物。

本発明の医薬組成物において、前記 VEGF レセプターキナーゼ阻害物質および EGF 阻害活性を有する物質は、上記 1. および 3. の項で例示したものを使用することができる。

5

7. 本発明は、EGF 阻害活性を有する物質と組み合わせてなる医薬組成物の製造のための VEGF レセプターキナーゼ阻害物質の使用を提供する。本発明の使用において、前記 VEGF レセプターキナーゼ阻害物質および EGF 阻害活性を有する物質、上記 1. および 3. の項で例示したものを使用することができる。

10

8. また、本発明は、VEGF レセプターキナーゼ阻害物質と EGF 阻害活性を有する物質とを併用投与（例えば同時または別々に患者に投与）することを特徴とする癌の治療方法を提供する。本発明の癌の治療方法において、VEGF レセプターキナーゼ阻害物質および EGF 阻害活性を有する物質は、上記 1. および 3.

15 の項で例示したものを使用することができる。

本発明により、血管新生阻害物質の抗腫瘍効果を予測する方法が提供される。

より詳細には、血管新生阻害物質の抗腫瘍効果は、腫瘍細胞の増殖および／または生存に対する EGF 依存性を評価し、増殖および／または生存に対する EGF
20 依存性を指標とすることにより予測することが可能となった。

本発明に係る方法は、患者に血管新生阻害物質を投与することなく、抗腫瘍効果を予測することが可能となるため、より抗腫瘍効果を期待できる患者を選択して治療することができ、患者の QOL に貢献することが可能となった。

また、本発明により、VEGF レセプターキナーゼ阻害物質と EGF 阻害物質とを
25 組み合わせてなる医薬組成物および／またはキットならびに癌の治療方法が提供され、これらの医薬組成物および／またはキットは、癌の治療に用いることが可能となった。

図面の簡単な説明

図 1 は、ヒト癌細胞株皮下移植モデルにおける 4-（3-クロロ-4-（シクロプロピルアミノカルボニル）アミノフェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの抗腫瘍効果と腫瘍組織中における EGF レセプターおよび当該 EGF レセプターのリン酸化の程度との関連を示したものである。

図 2 は、ヒト非小細胞肺癌細胞株（A549）皮下移植モデルにおける VEGF レセプターキナーゼ阻害物質と EGF 阻害物質との併用効果を示す。図 2 において、化合物 A は、4-（3-クロロ-4-（シクロプロピルアミノカルボニル）アミノフェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドを、化合物 B は、エルロチニブを示す。

図 3 は、ヒト非小細胞肺癌細胞株（A549）皮下移植モデルにおける VEGF レセプターキナーゼ阻害物質と EGF 阻害物質との併用効果を示す。図 3 において、化合物 A は、4-（3-クロロ-4-（シクロプロピルアミノカルボニル）アミノフェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドを、化合物 B は、エルロチニブを示す。

図 4 は、ヒト非小細胞肺癌細胞株（A549）皮下移植モデルにおける VEGF レセプターキナーゼ阻害物質と EGF 阻害物質との併用効果を示す。図 4 において、化合物 A は、4-（3-クロロ-4-（シクロプロピルアミノカルボニル）アミノフェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドを、化合物 B は、エルロチニブを示す。

図 5 は、ヒト非小細胞肺癌細胞株（PC-9）皮下移植モデルにおける VEGF レセプターキナーゼ阻害物質と EGF 阻害物質との併用効果を示す。図 5 において、化合物 A は、4-（3-クロロ-4-（シクロプロピルアミノカルボニル）アミノフェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドを、化合物 B は、エルロチニブを示す。

発明を実施するための最良の形態

以下に本発明の実施の形態について説明する。以下の実施の形態は、本発明を説明するための例示であり、本発明をこの実施の形態にのみ限定する趣旨で

はない。本発明は、その要旨を逸脱しない限り、さまざまな形態で実施をすることができる。

なお、本明細書において引用した文献、および公開公報、特許公報その他の特許文献は、参照として本明細書に組み込むものとする。

- 5 また、本明細書は、本願優先権主張の基礎となる特願 2005-224173 号および特願 2006-164700 号明細書に記載の内容を包含する。

- 10 本発明は、血管新生阻害物質の抗腫瘍効果を予測する方法であって、腫瘍細胞の増殖および／または生存に対する EGF 依存性を評価する工程と、増殖および／または生存に対する EGF 依存性を指標として、癌患者が血管新生阻害物質に対して高感受性であるか否かを判断する工程とを含む、前記方法を提供する。

また、本発明は、VEGF レセプターキナーゼ阻害物質と EGF 阻害物質とを組み合わせる新規な医薬組成物およびキットならびに癌の治療方法を提供する。

- 15 1. 腫瘍細胞の増殖および／または生存に対する EGF 依存性を評価する工程

本工程において、腫瘍細胞は、癌患者より取り出された腫瘍細胞が好ましい。そして、癌患者より取り出された腫瘍細胞は、例えば、癌患者より外科的処置（例えば、バイオプシーなど）にて摘出することにより得ることができる。

- 20 なお、癌患者から採取される腫瘍の大きさは、腫瘍細胞の増殖および／または生存に対する EGF 依存性を測定できる大きさであればよい。例えば、固形癌の場合は、バイオプシーにより採取したときの大きさ（例えば、2 ～3 mm）でよく、メスにより組織片を切除したときの大きさ（例えば、米粒大）でもよく、限定されるものではない。

- 25 腫瘍の種類は、特に限定されず、例えば、脳腫瘍、頸癌、食道癌、舌癌、肺癌、乳癌、膀胱癌、胃癌、小腸または十二指腸の癌、大腸癌（結腸癌、直腸癌）、膀胱癌、腎癌、肝癌、前立腺癌、子宮癌、卵巣癌、甲状腺癌、胆嚢癌、咽頭癌、肉腫（例えば、骨肉腫、軟骨肉腫、カボジ肉腫、筋肉腫、血管肉腫、線維肉腫など）、白血病（例えば、慢性骨髄性白血病（CML）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ球性白血病（CLL）および急性リンパ性白血病（ALL）、リンパ腫、悪

性リンパ腫、多発性骨髄腫（MM）など）およびメラノーマなどを挙げることができる。

腫瘍細胞の増殖および／または生存に対する EGF 依存性とは、EGF 等による増殖および／または生存に関するシグナルを枯渇することによって引き起こさ

- 5 れる腫瘍細胞のアポトーシス誘導能を意味する。すなわち、EGF 依存性とは、EGF が存在しなければ生存できないことをいう。正常の上皮系細胞の生存は、接着による生存シグナルに大きく依存しており、当該細胞は、そのシグナル枯渇を感知してアポトーシス誘導を引き起こす機序を有している。一方、不死化細胞や腫瘍細胞など接着への依存性を消失している細胞の一部では、接着シグナルの代わりに EGF などの増殖因子のシグナル枯渇を感知して、正常細胞と同様の機序でアポトーシス誘導を引き起こすことが知られている（J. Biol. Chem. Vol. 279, No. 40, pp. 41280-41285, 2004）。リガンド依存的に EGF レセプターが活性化されているある種の細胞株では、EGF シグナル枯渇を模倣する操作、例えば、リガンドの除去や EGF シグナル阻害物質処理などを施すことによるア
- 10 ポトーシス誘導が報告されている（Oncogene. 2003 May 8;22(18):2812-22）。つまり、アポトーシス誘導の機序は、正常細胞も腫瘍細胞も同じであるが、アポトーシス誘導の原因が、正常細胞では接着シグナルの枯渇であるのに対し、腫瘍細胞では EGF の枯渇である点で両者は相違する。

EGF シグナルは、EGF シグナルを刺激する生体物質、例えば、EGF、

20 Heparin-Binding EGF like Growth Factor（以下、「HB-EGF」と称する場合がある）、Transforming Growth Factor- α （以下、「TGF- α 」と称する場合がある）、Epiregulin（ β -cellulin、Amphiregulin（Nature Reviews Molecular Cell Biology 2, pp. 127-137, 2001））などにより活性化される。そして、EGF 依存性の高い腫瘍細胞を有する生体においては、EGF、HB-EGF、TGF- α 、Epiregulin

25 などの発現量が増加していると考えられる。従って、腫瘍細胞の増殖および／または生存に対する EGF 依存性は、EGF、HB-EGF、TGF- α 、Epiregulin などの発現量を指標として評価することができる。EGF、HB-EGF、TGF- α および Epiregulin の発現量は、腫瘍細胞における発現量ばかりでなく、生体液（例えば、血液、髄液、浸潤液、尿、唾液、リンパ液、体腔液など）中における発現

量もまた指標とすることができる。すなわち、腫瘍細胞または生体液におけるこれらの発現量の程度は、それぞれの腫瘍細胞が増殖および／または生存する際の EGF 依存性を評価するための指標となる。

- EGF、HB-EGF、TGF- α および Epiregulin の発現量は、EGF、HB-EGF、TGF- α および Epiregulin のタンパク質および／または mRNA を測定することにより解析することができる。

- また、腫瘍細胞の増殖および／または生存に対する EGF 依存性は、例えば、腫瘍細胞に発現する EGF レセプター (Proc Am Assoc Cancer Res 2002;43:A3901.) の発現量を指標として評価することができる。EGF レセプターの発現量は、EGF レセプターのタンパク質および／または mRNA を測定することにより解析することができる。

- タンパク質の測定方法は、公知の方法で行うことができ、例えば、免疫化学的方法 (例えば、ELISA、EIA、RIA、免疫組織化学的方法、ウエスタンブロット、フローサイトメトリーなど)、質量分析による方法などがあげられ、好ましくは免疫化学的方法があげられ、特に好ましくは ELISA があげられる。これらの方法は、常法に従い行うことができる。

- 一方、mRNA の測定方法は、公知の方法で行うことができ、例えば、in situ ハイブリダイゼーション、ノーザンブロット解析、DNA マイクロアレイ、RT-PCR、定量的 RT-PCR などの方法があげられ、好ましくは定量的 RT-PCR があげられる。これらの方法は、常法に従い行うことができる。

- さらに、腫瘍細胞における EGF レセプターの発現量および／またはリン酸化の程度は、それぞれの腫瘍細胞が増殖および／または生存する際の EGF 依存性を示す。従って、腫瘍細胞の増殖および／または生存に対する EGF 依存性は、例えば、腫瘍細胞に発現する EGF レセプターのリン酸化の程度を指標として評価することができる。

EGF レセプターのリン酸化の測定方法は、公知の方法で行うことができ、例えば、免疫化学的方法 (例えば、免疫組織化学的方法、ウエスタンブロットなど)、質量分析による方法などがあげられ、好ましくは免疫化学的方法であり、特に好ましくはウエスタンブロットである。これらの方法は、常法に従い行う

ことができる。

以下、腫瘍細胞に発現する EGF レセプターのリン酸化の程度の測定方法の一例について記載する。

腫瘍細胞に発現する EGF レセプターのリン酸化の程度は、免疫沈降法および
5 ウェスタンブロットにより測定することができる。

免疫沈降法およびウェスタンブロットは、常法に従い行うことができる（細胞工学別冊 目で見える実験ノートシリーズ バイオ実験イラストレイテッド
5 巻 タンパクなんてこわくない 第1章 SDS-PAGE p13-p62、第4章 ウェ
スタンブロッティング p105-p126、第7章 免疫沈降 p171-p182、秀潤社、
10 1997）。

初めに、癌患者より取り出された腫瘍細胞の細胞溶解液を作成する。腫瘍細胞の細胞溶解液は、常法に従い調製することができる。腫瘍細胞の細胞溶解液は、腫瘍細胞に対し、例えば、各種プロテアーゼ阻害剤（Leupeptin, p-APMSF, EDTA, o-NaVO4）および 10%グリセロール含有の細胞溶解液などを加えることにより得ることができる。
15

次に、腫瘍細胞の細胞溶解液について、免疫沈降を行うことができる。

その一例として、まず、腫瘍細胞の細胞溶解液に、例えば、抗 EGF レセプター抗体、抗リン酸化抗体などを接触させ、一定時間インキュベートする。その後、腫瘍細胞の細胞溶解液に、例えば、プロテイン A を吸着させたアガロース
20 ビーズ、プロテイン A を吸着させたセファロースビーズなどを添加し、さらに一定時間インキュベートする。次に、抗体が結合する担体を添加された腫瘍細胞の細胞溶解液は、常法に従い遠心操作などにより、抗体が結合する担体を分離する。反応の諸条件（例えば、反応溶液、抗体濃度、反応時間、反応温度、洗浄操作など）は、測定するタンパク質および使用する抗体に応じて適宜選択
25 することができる。

続いて、免疫沈降により得られた試料について、ウェスタンブロットを行うことができる。

その一例として、まず、免疫沈降により得られた試料に、例えば、SDS サンプルバッファーなどを添加し、免疫沈降の担体から試料を分離する。そして、

当該試料を常法に従い電気泳動を行う。電気泳動は、例えば、ドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミドゲル電気泳動 (SDS-PAGE)、非還元 SDS-PAGE、native-PAGE、等電点電気泳動、2 次元電気泳動などがあげられ、好ましくは SDS-PAGE である。電気泳動後、試料を常法に従いメンブレンに転写する。メンブレンは、例えば、ニトロセルロースメンブレン、ナイロンメンブレン、PVDF

5 メンブレンなどがあげられ、好ましくはニトロセルロースメンブレンである。

次に、メンブレンは、例えば、BSA、Triton-X100、tween20、スキムミルク (skim milk)、カゼインなどを含む溶液により前処理する。前処理の方法は、特に限定されず、測定するタンパク質および使用する抗体に応じて適宜選択することができる。

10 ができる。

次に、前処理したメンブレンに、例えば、抗 EGF レセプター抗体、抗リン酸化 EGF レセプター抗体、抗リン酸化抗体など（以下、「一次抗体」と称する場合がある）を接触させる。免疫沈降において抗 EGF レセプター抗体を用いた場合には、一次抗体としては、例えば、抗リン酸化 EGF レセプター抗体、抗リン

15 酸化抗体、抗リン酸化チロシン抗体などがあげられ、好ましくは抗リン酸化チロシン抗体があげられる。また、免疫沈降において抗リン酸化抗体を用いた場合には、一次抗体としては、例えば、抗リン酸化 EGF レセプター抗体、抗 EGF レセプター抗体などがあげられ、好ましくは抗リン酸化 EGF レセプター抗体があげられる。一次抗体は、市販のものを使用してもよく、作製してもよい。また、一次抗体は、標識物質により標識されていてもよく、標識されていなくてもよい。一次抗体が標識されていない場合には、当該一次抗体を認識する抗体（以下、「二次抗体」と称する場合がある）を接触させることができる。二次抗体は、標識物質により標識されていることが好ましい。標識物質は、例えば、アルカリフォスファターゼ、ペルオキシダーゼ、グルコースオキシダーゼ、 β -

20 ガラクトシダーゼなどの酵素、FITC (Fluorescein isothiocyanate)、Alexa488、PE、Rhodamin、Texas Red、Cy3、Cy5、Allophycocyanin、PharRed、DsRed、AmCyan、ZsGreen、ZsYellow、AsRed、HcRed などの蛍光物質およびビオチンなどがあげられる。標識物質がビオチンである場合には、さらに、アビジン、ストレプトアビジンなどを接触させることができる。当該アビジン、ストレプトアビジン

25

などは、標識物質により標識されていることが好ましい。標識物質は、例えば、アルカリフォスファターゼ、ペルオキシダーゼ、グルコースオキシダーゼ、 β -ガラクトシダーゼなどの酵素、FITC、Alexa488、PE、Rhodamin、Texas Red、Cy3、Cy5、Allophycocyanin、PharRed、DsRed、AmCyan、ZsGreen、ZsYellow、AsRed、

- 5 HcRed などの蛍光物質があげられる。反応の諸条件（例えば、反応溶液、抗体濃度、反応時間、反応温度、洗浄操作など）は、測定するタンパク質および使用する抗体に応じて適宜選択することができる。

- 標識物質が酵素である場合には、基質および／または発色試薬をメンブレンに接触させて発色させ、当該発色を観察することにより、EGF レセプターのリン酸化を測定することができる。
- 10

- 酵素がペルオキシダーゼの場合には、例えば、基質として H_2O_2 などを、発色試薬としてジアミノベンジジン (diaminobenzidine; DAB) などをメンブレンに接触させることができる。また、酵素がペルオキシダーゼの場合には、例えば、基質として H_2O_2 などを、発色試薬としてルミノールなどをメンブレンに接触させることにより化学発光反応を行うこともできる。
- 15

- 酵素がアルカリフォスファターゼの場合には、例えば、基質として 5-bromo-4-chloro-3-indolyl phosphate などを、発色試薬としてニトロブルーテトラゾリウム (nitrobluetetrazolium) などをメンブレンに接触させることができる。また、酵素がアルカリフォスファターゼの場合には、例えば、発色
- 20 基 質 と し て CSPD (disodium 3-(4-methoxyspiro {1,2-dioxetane-3,2'-(5'-chloro) tricyclo [3.3.1.1^{3,7}] decan} -4-yl) phenyl phosphate) などをメンブレンに接触させることにより化学発光反応を行うこともできる。

- 検出には、X線フィルムを用いることができ、CCDカメラにより発光を検出するイメージアナライザーなどを用いることもできる。
- 25

また、標識物質が蛍光物質の場合には、励起光をメンブレンに照射して発光させ、当該蛍光を観察することにより、EGF レセプターのリン酸化を測定することができる。

このようにして、腫瘍細胞に発現する EGF レセプターのリン酸化を測定する

ことができる。

また、腫瘍細胞に発現する EGF レセプターのリン酸化を測定する方法の別の一例を以下に記載する。

腫瘍細胞の EGF レセプターのリン酸化は、抗リン酸化抗体を用いて免疫組織

5 化学的方法により測定することができる。

免疫組織化学的方法は、常法に従い行うことができる（細胞工学別冊 目で見る実験ノートシリーズ バイオ実験イラストレイテッド 5巻 タンパクなんてこわくない 第5章 免疫染色 p127-p163、秀潤社、1997）。

初めに、癌患者より取り出された腫瘍の組織切片を作成する。組織切片は、

10 例えば、凍結切片、パラフィン切片などがあげられる。

癌患者より取り出された腫瘍は、例えば、未処理でもよく、固定化処理を行ってもよい。また、当該腫瘍は、例えば、OCT コンパウンドなどにより包埋することができる。

固定化処理は、ホルムアルデヒド、好ましくは 4% PFA/PBS (-) で固定化処理
15 することができ、その後、20% ショ糖/リン酸緩衝液等で置換することができる。

これらの諸条件は、測定するタンパク質および使用する抗体等に応じて適宜選択することができる。

組織切片は、スライドガラスに保持し、染色が可能な状態に前処理することができる。前処理の方法は、特に限定されず、測定するタンパク質および使用する抗体に応じて適宜選択すればよい。例えば、キシレン、ホルムアルデヒド、
20 アセトン、メタノールなどを含む溶液により組織切片を前処理することができる。また、組織切片は、例えば、BSA、Triton-X100、tween20、スキムミルク (skim milk)、カゼインなどを含む溶液により前処理することも可能である。

次に、前処理した組織切片に抗リン酸化 EGF レセプター抗体（以下、「一次抗体」と称する場合がある）を接触させる。一次抗体は、市販のものを使用してもよく、作成してもよい。また、一次抗体は、標識物質により標識されていてもよく、標識されていなくてもよい。一次抗体が標識されていない場合には、当該一次抗体を認識する抗体（以下、「二次抗体」と称する場合がある）を接触させることができる。二次抗体は、標識物質により標識されていることが好
25

ましい。標識物質は、例えば、アルカリフォスファターゼ、ペルオキシダーゼ、グルコースオキシダーゼ、 β -ガラクトシダーゼなどの酵素、FITC (Fluorescein isothiocyanate)、Alexa488、PE、Rhodamin、Texas Red、Cy3、Cy5、Allophycocyanin、PharRed、DsRed、AmCyan、ZsGreen、ZsYellow、AsRed、HcRed などの蛍光物質

5 およびビオチンなどがあげられる。標識物質がビオチンである場合には、さらに、アビジン、ストレプトアビジンなどを接触させることができる。当該アビジン、ストレプトアビジンなどは、標識物質により標識されていることが好ましい。標識物質は、例えば、アルカリフォスファターゼ、ペルオキシダーゼ、グルコースオキシダーゼ、 β -ガラクトシダーゼなどの酵素、FITC、Alexa488、

10 PE、Rhodamin、Texas Red、Cy3、Cy5、Allophycocyanin、PharRed、DsRed、AmCyan、ZsGreen、ZsYellow、AsRed、HcRed などの蛍光物質があげられる。反応の諸条件（例えば、反応溶液、抗体濃度、反応時間、反応温度、洗浄操作など）は、測定するタンパク質および使用する抗体等に応じて適宜選択することができる。

標識物質が酵素である場合には、基質および／または発色試薬を組織切片に
15 接触させて発色させ、当該発色を観察することにより、腫瘍細胞に発現する EGF レセプターのリン酸化を測定することができる。

酵素がペルオキシダーゼの場合は、例えば、基質として H_2O_2 などを、発色試薬としてジアミノベンジジン (diaminobenzidine; DAB) などを組織切片に接触させることができる。

20 酵素がアルカリフォスファターゼの場合には、例えば、基質として 5-bromo-4-chloro-3-indolyl phosphate などを、発色試薬としてニトロブルーテトラゾリウム (nitrobluetetrazolium) などを組織切片に接触させることができる。また、酵素がアルカリフォスファターゼの場合には、例えば、発色基質として CSPD (disodium 3-(4-methoxyspiro
25 {1,2-dioxetane-3,2'-(5'-chloro) tricyclo [3.3.1.^{1,3,7}] decan} -4-yl) phenyl phosphate) などを組織切片に接触させることにより化学発光反応を行うこともできる。

また、標識物質が蛍光物質の場合には、励起光を組織切片に照射して発光させ、当該蛍光を観察することにより、EGF レセプターのリン酸化を測定するこ

とができる。

このようにして、腫瘍細胞の EGF レセプターのリン酸化を測定することができる。

5 また、前記処理をした組織切片は、ヘマトキシリンまたはメチルグリーンにて核染色を行うことができる。

さらに、前記処理をした組織切片は、水溶性封入剤で封入することができる。

さらに、腫瘍細胞の増殖および／または生存に対する EGF 依存性は、例えば、EGF によって誘導される腫瘍細胞の増殖および／または生存を指標として評価することができる。EGF によって誘導される腫瘍細胞の増殖および／または生存の測定方法は、例えば、細胞増殖アッセイ、生存アッセイなどがあげられる。細胞増殖アッセイは、例えば、トリチウムチミジン取り込み法、MTT 法、XTT 法 (cell counting kit-8 (同仁化学株式会社)) アラマーブルー法、ニュートラルレッド法、BrdU 法、Ki67 染色法、PCNA 染色法などがあげられ、好ましくは PCNA 染色法があげられる。生存アッセイは、例えば、TUNNEL 染色法、Caspase-3 切断検出法、PARP 切断検出法などがあげられ、好ましくは Caspase-3 切断検出法があげられる。これらの方法は、常法に従い行うことができる。

10
15

2. 癌患者が血管新生阻害物質に対して高感受性であるか否かを判断する工程

この工程では、腫瘍細胞の増殖および／または生存に対する EGF 依存性を指標として、血管新生阻害物質に対して高感受性であるか否かを判断する。腫瘍細胞の増殖および／または生存に対する EGF 依存性は、腫瘍細胞に発現する EGF レセプタータンパク質および／または mRNA、腫瘍細胞に発現する EGF レセプターのリン酸化、EGF によって誘導される腫瘍細胞の増殖および／または生存などの測定結果を指標とすることができる。腫瘍細胞の増殖および／または生存に対する EGF 依存性が高い場合に、癌患者が血管新生阻害物質に対して高感受性であると判断することができる。

20
25

腫瘍細胞の増殖および／または生存に対する EGF 依存性が高い場合としては、例えば、腫瘍細胞に EGF レセプターが相当量発現している場合 (例えば、EGF レセプターの発現が陽性であるなど)、EGF レセプターがリン酸化されている

場合、EGF、HB-EGF、TGF- α および Epiregulin などが高発現している場合などを挙げるができる。EGF、HB-EGF、TGF- α および Epiregulin などが高発現している場合とは、例えば、測定対象となる腫瘍細胞における EGF、HB-EGF、TGF- α および Epiregulin などの発現量が、通常の細胞（非腫瘍細胞）または平均的な腫瘍細胞における発現量と比較して、1.5 倍以上、好ましくは 2 倍以上、より好ましくは 3 倍以上、さらに好ましくは 4 倍以上発現している場合を挙げるができる。また、EGF、HB-EGF、TGF- α および Epiregulin などが高発現している場合とは、例えば、測定対象となる患者の生体液中における EGF、HB-EGF、TGF- α および Epiregulin などの発現量が、健常人または平均的な患者の生体液中の発現量と比較して、1.5 倍以上、好ましくは 2 倍以上、より好ましくは 3 倍以上、さらに好ましくは 4 倍以上発現している場合を挙げるができる。

本発明の別の態様として、腫瘍細胞の増殖および／または生存に対する EGF 依存性を指標として、血管新生阻害物質に対して高感受性を示す患者を選択する方法をあげることができる。EGF 依存性の評価結果から、腫瘍細胞の増殖および／または生存に対する EGF 依存性が高いときは、上記の通り、当該細胞を有する患者は、血管新生阻害物質に対する高感受性を示すと判断できる。したがって、このような患者を、血管新生阻害物質に対する高感受性を示す患者として選択することができる。

また、本発明の別の態様として、腫瘍細胞の増殖および／または生存に対する EGF 依存性を指標として、血管新生阻害物質の投与対象となる患者を選択する方法をあげることができる。腫瘍細胞の増殖および／または生存に対する EGF 依存性の高い患者は、血管新生阻害物質の投与対象となる。

また、本発明の別の態様として、腫瘍細胞の増殖および／または生存に対する EGF 依存性を指標として、患者に対する血管新生阻害物質の治療効果を予測する方法をあげることができる。本発明の方法において、EGF 依存性の評価の結果、腫瘍細胞の増殖および／または生存に対する EGF 依存性が高い場合は、血管新生阻害物質に対して高い感受性を示すと判断できるため、当該細胞または当該細胞を有する患者における血管新生阻害物質の治療効果は高いと予測す

ることができる。

また、本発明には、患者の血管新生阻害物質に対する感受性の程度を予測するために、当該患者由来の腫瘍細胞の増殖および／または生存に対する EGF 依存性を評価する方法が含まれる。当該評価方法は、上記 1. に示すとおりである。

5 る。

本工程において、血管新生阻害物質は、前述のとおりであるが、好ましくは 4-（3-クロロ-4-（シクロプロピルアミノカルボニル）アミノフェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である。

10 本発明に係る方法は、血管新生阻害物質を患者に投与する前に、当該患者における血管新生阻害物質の有効性の程度を予測するのに用いることができる。そして、血管新生阻害物質の有する効果をより期待できる患者を選択して、疾患の治療を行うことができる。したがって、本発明は、臨床上非常に有用である。

15

3. 血管新生阻害物質

本発明において、血管新生阻害物質は、血管新生を阻害する活性を有するものであれば、特には限定されない。

血管新生阻害物質は、例えば、

20 VEGF 阻害物質（例えば、VEGF レセプターキナーゼ阻害物質、抗 VEGF レセプター抗体、抗 VEGF 抗体（Cancer Research., 55, 5296-5301, 1995））、

FGF（繊維芽細胞増殖因子：fibroblast growth factor）阻害物質（例えば、FGF レセプターキナーゼ阻害物質、抗 FGF レセプター抗体、抗 FGF 抗体（Cancer Research., 51, 6180-4, 1991））、

25 PDGF（血小板由来増殖因子：platelet-derived growth factor）阻害物質（例えば、PDGF レセプターキナーゼ阻害物質（J. Clinical Investigation., 111, 1287-95）、抗 PDGF レセプター抗体、抗 PDGF 抗体）、

EGF（上皮成長因子：epidermal growth factor）阻害物質（例えば、EGF レセプターキナーゼ阻害物質（Cancer Research., 51, 6180-4, 1991）、抗 EGF

レセプター抗体、抗 EGF 抗体)、

インテグリン阻害物質 (例えば、 $\alpha v \beta 3$ インテグリン阻害物質、 $\alpha v \beta 5$ インテグリン阻害物質 (Clinical Cancer Research., 6, 3056-61, 2000))、

5 内因性阻害物質 (例えば、IL-12、Trombospondin-1, Endostatin, Angiostatin (International J. Cancer., 78, 361-5, 1998) 、COX-2 阻害物質 (Annals of N. Y. Acad. Science., 84-6, 1999))

マトリックスメタロプロテイン阻害物質 (International J. Pancreatol., 21, 1-12, 1997) 、

10 その他阻害物質 (例えば、farnesyltransferase 阻害物質、一酸化窒素阻害物質、アンジオテンシン変換酵素阻害物質、HMG-CoA reductase 阻害物質、Vascular Target 阻害物質、メチオニンアミノペプチダーゼ阻害剤 (Science., 282, 1324-1327, 1998))、

15 などがあげられ、好ましくは VEGF 阻害物質であり、より好ましくは VEGF レセプターキナーゼ阻害物質、抗 VEGF レセプター抗体または抗 VEGF 抗体であり、特に好ましくは VEGF レセプターキナーゼ阻害物質である。

(A) 化合物の基の定義

本明細書において、「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。

20 「ハロゲン原子」の好適な例としては、フッ素原子、塩素原子をあげることができる。

本明細書において、「 C_{1-6} アルキル基」とは、炭素数が 1 ~ 6 個の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を意味し、具体例としては、メチル基、エチル基、1-プロピル基 (n-プロピル基)、2-プロピル基 (i-プロピル基)、2-メチルー1-プロピル基 (i-ブチル基)、2-メチルー2-プロピル基 (t-ブチル基)、1-ブチル基 (n-ブチル基)、2-ブチル基 (s (s e c) -ブチル基)、1-ペンチル基、2-ペンチル基、3-ペンチル基、2-メチルー1-ブチル基、3-メチルー1-ブチル基、2-メチルー2-ブチル基、3-メチルー2-ブチル基、2, 2-ジメチルー1-プロピル基、1-ヘキシル基、

25

2-ヘキシル基、3-ヘキシル基、2-メチル-1-ペンチル基、3-メチル-1-ペンチル基、4-メチル-1-ペンチル基、2-メチル-2-ペンチル基、3-メチル-2-ペンチル基、4-メチル-2-ペンチル基、2-メチル-3-ペンチル基、3-メチル-3-ペンチル基、2, 3-ジメチル-1-ブチル基、3, 3-ジメチル-1-ブチル基、2, 2-ジメチル-1-ブチル基、2-エチル-1-ブチル基、3, 3-ジメチル-2-ブチル基、2, 3-ジメチル-2-ブチル基などがあげられる。

「C₁₋₆アルキル基」の好適な例としては、メチル基、エチル基、1-プロピル基、2-プロピル基、2-メチル-1-プロピル基、2-メチル-2-プロピル基、1-ブチル基、2-ブチル基、1-ペンチル基、2-ペンチル基、3-ペンチル基、2-メチル-1-ブチル基、3-メチル-1-ブチル基、2-メチル-2-ブチル基、3-メチル-2-ブチル基、2, 2-ジメチル-1-プロピル基をあげることができ、より好適な例としては、メチル基、エチル基、1-プロピル基、2-プロピル基、2-メチル-1-プロピル基、2-メチル-2-プロピル基、1-ブチル基、2-ブチル基をあげることができ、さらに好適な例としては、メチル基、エチル基、1-プロピル基、2-プロピル基をあげることができ、最も好適な例としては、メチル基、エチル基をあげることができる。

本明細書において、「C₁₋₆アルキレン基」とは、上記定義「C₁₋₆アルキル基」からさらに任意の水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味し、具体例としては、メチレン基、1, 2-エチレン基、1, 1-エチレン基、1, 3-プロピレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基などがあげられる。

本明細書において、「C₂₋₆アルケニル基」とは、二重結合を1個有する、炭素数が2~6個の直鎖状または分枝鎖状のアルケニル基を意味し、具体例としては、エテニル基(ビニル基)、1-プロペニル基、2-プロペニル基(アリル基)、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基などがあげられる。

本明細書において、「C₂₋₆アルキニル基」とは、三重結合を1個有する、炭

素数が2～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキニル基を意味し、具体例としては、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基などがあげられる。

- 5 本明細書において、「 C_{3-8} シクロアルキル基」とは、炭素数が3～8個の単環または二環の飽和脂肪族炭化水素基を意味し、具体例としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、ビスクロ[2. 1. 0]ペンチル基、ビスクロ[3. 1. 0]ヘキシル基、ビスクロ[2. 1. 1]ヘキシル基、ビスクロ[4. 1. 0]ヘプチル基、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプチル基(ノルボルニル基)、ビスクロ[3. 3. 0]オクチル基、ビスクロ[3. 2. 1]オクチル基、ビスクロ[2. 2. 2]オクチル基などがあげられる。
- 10

- 「 C_{3-8} シクロアルキル基」の好適な例としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基をあげることができ、より好適な例としては、シクロプロピル基があげられる。
- 15

本明細書において、「 C_{6-10} アリール基」とは、炭素数が6～10個の芳香族性の炭化水素環式基を意味し、具体例としては、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、インデニル基、アズレニル基などがあげられる。

- 「 C_{6-10} アリール基」の好適な例としては、フェニル基をあげることができる。
- 20

本明細書において、「ヘテロ原子」とは、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を意味する。

- 本明細書において、「5～10員ヘテロアリール基」とは、環を構成する原子の数が5～10個であり、環を構成する原子中に1～5個のヘテロ原子を含有する芳香族性の環式基を意味し、具体例としては、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、フラザニル基、チアジアゾリル基、オキサジアゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、トリアジニル基、プリニル基、プテ
- 25

リジニル基、キノリル基、イソキノリル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、キナゾリニル基、フタラジニル基、イミダゾピリジル基、イミダゾチアゾリル基、イミダゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンズイミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、ピロロピリジル基、チエノピリジル基、フロピリジル基、ベンゾチアジアゾリル基、ベンゾオキサジアゾリル基、ピリドピリミジニル基、ベンゾフリル基、ベンゾチエニル基、チエノフリル基などがあげられる。

「5～10員ヘテロアリール基」の好適な例としては、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基をあげることができる。

本明細書において、「3～10員非芳香族ヘテロ環式基」とは、

- (1) 環を構成する原子の数が3～10個であり、
- (2) 環を構成する原子中に1～2個のヘテロ原子を含有し、
- (3) 環中に二重結合を1～2個含んでいてもよく、
- (4) 環中にカルボニル基、スルフィニル基またはスルホニル基を1～3個含んでいてもよい、
- (5) 単環式または二環式である非芳香族性の環式基を意味し、環を構成する原子中に窒素原子を含有する場合、窒素原子から結合手が出ていてもよい。

具体例としては、アジリジニル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、アゼパニル基、アゾカニル基、ピペラジニル基、ジアゼパニル基、ジアゾカニル基、ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプチル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、1, 1-ジオキソチオモルホリニル基、オキシラニル基、オキセタニル基、テトラヒドロフリル基、ジオキソラニル基、テトラヒドロピラニル基、ジオキサニル基、テトラヒドロチエニル基、テトラヒドロチオピラニル基、オキサゾリジニル基、チアゾリジニル基などがあげられる。

「3～10員非芳香族ヘテロ環式基」の好適な例としては、アジリジニル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、アゼパニル基、ピペラジニル基、ジアゼパニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、1, 1-ジ

オキシチオモルホリニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基をあげることができる。

本明細書において、「 C_{1-6} アルコキシ基」とは、上記定義「 C_{1-6} アルキル基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体的としては、メ

- 5 トキシ基、エトキシ基、1-プロポキシ基 (n-プロポキシ基)、2-プロポキシ基 (i-プロポキシ基)、2-メチル-1-プロポキシ基 (i-ブトキシ基)、2-メチル-2-プロポキシ基 (t-ブトキシ基)、1-ブトキシ基 (n-ブトキシ基)、2-ブトキシ基 (s-ブトキシ基)、1-ペンチルオキシ基、2-ペンチルオキシ基、3-ペンチルオキシ基、2-メチル-1-ブトキシ基、3-メチル-1-ブトキシ基、2-メチル-2-ブトキシ基、3-メチル-2-ブトキシ基、2, 2-ジメチル-1-プロポキシ基、1-ヘキシルオキシ基、2-ヘキシルオキシ基、3-ヘキシルオキシ基、2-メチル-1-ペンチルオキシ基、3-メチル-1-ペンチルオキシ基、4-メチル-1-ペンチルオキシ基、2-メチル-2-ペンチルオキシ基、3-メチル-2-ペンチルオキシ基、4-メチル-2-ペンチルオキシ基、2-メチル-3-ペンチルオキシ基、3-メチル-3-ペンチルオキシ基、2, 3-ジメチル-1-ブトキシ基、3, 3-ジメチル-1-ブトキシ基、2, 2-ジメチル-1-ブトキシ基、2-エチル-1-ブトキシ基、3, 3-ジメチル-2-ブトキシ基、2, 3-ジメチル-2-ブトキシ基などがあげられる。
- 10
- 15

- 20 「 C_{1-6} アルコキシ基」の好適な例としては、メトキシ基、エトキシ基、1-プロポキシ基、2-プロポキシ基、2-メチル-1-プロポキシ基、2-メチル-2-プロポキシ基、1-ブトキシ基、2-ブトキシ基、1-ペンチルオキシ基、2-ペンチルオキシ基、3-ペンチルオキシ基、2-メチル-1-ブトキシ基、3-メチル-1-ブトキシ基、2-メチル-2-ブトキシ基、3-メチル-2-ブトキシ基、2, 2-ジメチル-1-プロポキシ基をあげることができ、より好適な例としては、メトキシ基、エトキシ基、1-プロポキシ基、2-プロポキシ基、2-メチル-1-プロポキシ基、2-メチル-2-プロポキシ基、1-ブトキシ基、2-ブトキシ基をあげることができ、さらに好適な例としては、メトキシ基、エトキシ基、1-プロポキシ基、2-プロポキシ基
- 25

をあげることができ、最も好適な例としては、メトキシ基、エトキシ基をあげることができる。

本明細書において、「 C_{1-6} アルキルチオ基」とは、上記定義「 C_{1-6} アルキル基」の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、

- 5 メチルチオ基、エチルチオ基、1-プロピルチオ基 (n-プロピルチオ基)、2-プロピルチオ基 (i-プロピルチオ基)、2-メチル-1-プロピルチオ基 (i-ブチルチオ基)、2-メチル-2-プロピルチオ基 (t-ブチルチオ基)、1-ブチルチオ基 (n-ブチルチオ基)、2-ブチルチオ基 (s-ブチルチオ基)、1-ペンチルチオ基、2-ペンチルチオ基、3-ペンチルチオ基、2-メチル-1-ブチルチオ基、3-メチル-1-ブチルチオ基、2-メチル-2-ブチルチオ基、3-メチル-2-ブチルチオ基、2, 2-ジメチル-1-プロピルチオ基、1-ヘキシルチオ基、2-ヘキシルチオ基、3-ヘキシルチオ基、2-メチル-1-ペンチルチオ基、3-メチル-1-ペンチルチオ基、4-メチル-1-ペンチルチオ基、2-メチル-2-ペンチルチオ基、3-メチル-2-ペンチルチオ基、4-メチル-2-ペンチルチオ基、2-メチル-3-ペンチルチオ基、3-メチル-3-ペンチルチオ基、2, 3-ジメチル-1-ブチルチオ基、3, 3-ジメチル-1-ブチルチオ基、2, 2-ジメチル-1-ブチルチオ基、2-エチル-1-ブチルチオ基、3, 3-ジメチル-2-ブチルチオ基、2, 3-ジメチル-2-ブチルチオ基などがあげられる。
- 10
- 15

- 20 「 C_{1-6} アルキルチオ基」の好適な例としては、メチルチオ基、エチルチオ基、1-プロピルチオ基 (n-プロピルチオ基)、2-プロピルチオ基 (i-プロピルチオ基)、2-メチル-1-プロピルチオ基 (i-ブチルチオ基)、2-メチル-2-プロピルチオ基 (t-ブチルチオ基)、1-ブチルチオ基 (n-ブチルチオ基)、2-ブチルチオ基 (s-ブチルチオ基) をあげることができる。

- 25 本明細書において、「 C_{3-8} シクロアルコキシ基」とは、上記定義「 C_{3-8} シクロアルキル基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体的としては、シクロプロポキシ基、シクロブトキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基、シクロオクチルオキシ基、ビスクロ[2. 1. 0]ペンチルオキシ基、ビスクロ[3. 1. 0]ヘキシルオキシ

シ基、ビスクロ[2. 1. 1]ヘキシルオキシ基、ビスクロ[4. 1. 0]ヘプチルオキシ基、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプチルオキシ基(ノルボルニルオキシ基)、ビスクロ[3. 3. 0]オクチルオキシ基、ビスクロ[3. 2. 1]オクチルオキシ基、ビスクロ[2. 2. 2]オクチルオキシ基などがあげられる。

- 5 「C₃₋₈シクロアルコキシ基」の好適な例としては、シクロプロポキシ基、シクロブトキシ基、シクロペンチルオキシ基をあげることができ、より好適な例としては、シクロプロポキシ基をあげることができる。

- 本明細書において、「モノ-C₁₋₆アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、上記定義「C₁₋₆アルキル基」で置換した基を意味し、具体例としては、メチルアミノ基、エチルアミノ基、1-プロピルアミノ基(n-プロピルアミノ基)、2-プロピルアミノ基(i-プロピルアミノ基)、2-メチル-1-プロピルアミノ基(i-ブチルアミノ基)、2-メチル-2-プロピルアミノ基(t-ブチルアミノ基)、1-ブチルアミノ基(n-ブチルアミノ基)、2-ブチルアミノ基(s-ブチルアミノ基)、1-ペンチルアミノ基、2-ペンチルアミノ基、3-ペンチルアミノ基、2-メチル-1-ブチルアミノ基、3-メチル-1-ブチルアミノ基、2-メチル-2-ブチルアミノ基、3-メチル-2-ブチルアミノ基、2, 2-ジメチル-1-プロピルアミノ基、1-ヘキシルアミノ基、2-ヘキシルアミノ基、3-ヘキシルアミノ基、2-メチル-1-ペンチルアミノ基、3-メチル-1-ペンチルアミノ基、4-メチル-1-ペンチルアミノ基、2-メチル-2-ペンチルアミノ基、3-メチル-2-ペンチルアミノ基、4-メチル-2-ペンチルアミノ基、2-メチル-3-ペンチルアミノ基、3-メチル-3-ペンチルアミノ基、2, 3-ジメチル-1-ブチルアミノ基、3, 3-ジメチル-1-ブチルアミノ基、2, 2-ジメチル-1-ブチルアミノ基、2-エチル-1-ブチルアミノ基、3, 3-ジメチル-2-ブチルアミノ基、2, 3-ジメチル-2-ブチルアミノ基などがあげられる。
- 10
- 15
- 20
- 25

本明細書において、「ジ-C₁₋₆アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の2個の水素原子を、それぞれ同一のまたは異なる、上記定義「C₁₋₆アルキル基」で置換した基を意味し、具体例としては、N, N-ジメチルアミノ基、N, N

ージエチルアミノ基、N，N－ジ－n－プロピルアミノ基、N，N－ジ－i－プロピルアミノ基、N，N－ジ－n－ブチルアミノ基、N，N－ジ－i－ブチルアミノ基、N，N－ジ－s－ブチルアミノ基、N，N－ジ－t－ブチルアミノ基、N－エチル－N－メチルアミノ基、N－n－プロピル－N－メチルアミノ基、N－i－プロピル－N－メチルアミノ基、N－n－ブチル－N－メチルアミノ基、N－i－ブチル－N－メチルアミノ基、N－s－ブチル－N－メチルアミノ基、N－t－ブチル－N－メチルアミノ基などがあげられる。

本明細書において、「C₂₋₇アシル基」とは、上記定義の「C₁₋₆アルキル基」が結合したカルボニル基であることを意味し、具体例としては、例えば、アセチル基、プロピオニル基、イソプロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基などがあげられる。

本明細書において、「C₂₋₇アルコキシカルボニル基」とは、上記定義の「C₁₋₆アルコキシ基」が結合したカルボニル基であることを意味し、具体例としては、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、1－プロピルオキシカルボニル基、2－プロピルオキシカルボニル基、2－メチル－2－プロポキシカルボニル基などがあげられる。

本明細書において、「置換基を有していてもよい」とは、「置換可能な部位に、任意に組み合わせて1または複数個の置換基を有していてもよい」ことを意味し、置換基の具体例としては、例えば、ハロゲン原子、水酸基、チオール基、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、カルボキシル基、アミノ基、シリル基、メタンシルホニル基、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₆₋₁₀アリール基、5～10員ヘテロアリール基、3～10員非芳香族ヘテロ環式基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、C₃₋₈シクロアルコキシ基、モノ－C₁₋₆アルキルアミノ基、ジ－C₁₋₆アルキルアミノ基、C₂₋₇アシル基またはC₂₋₇アルコキシカルボニル基などをあげることができる（ただし、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₆₋₁₀アリール基、5～10員ヘテロアリール基、3～10員非芳香族ヘテロ環式基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、C₃₋₈シクロアルコキシ基、モノ－C₁₋₆アルキルアミノ基、ジ－C

$_{1-6}$ アルキルアミノ基、 C_{2-7} アシル基および C_{2-7} アルコキシカルボニル基はそれぞれ独立して下記置換基群からなる群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい。

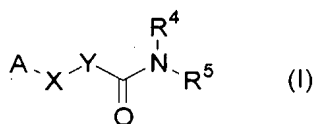
<置換基群>

- 5 ハロゲン原子、水酸基、チオール基、ニトロ基、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{6-10} アリール基、5～10員ヘテロアリール基、3～10員非芳香族ヘテロ環式基、 C_{1-6} アルコキシ基および C_{1-6} アルキルチオ基。

10 (B) VEGF レセプターキナーゼ阻害物質

(B-1) 一般式 (I)

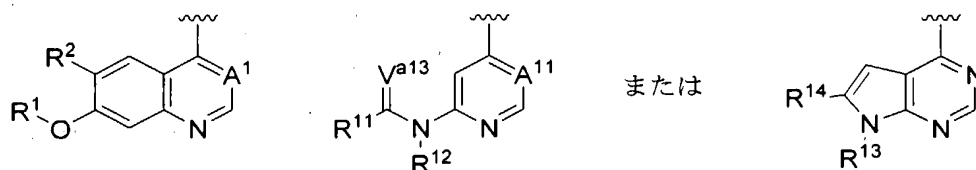
本発明において、VEGF レセプターキナーゼ阻害物質は、例えば、一般式 (I)



- 15 で表される化合物を挙げることができる。

(i) A

Aは、式



で表される基を意味する。

- 20 式中、 R^1 は、式 $-V^1-V^2-V^3$ (式中、 V^1 は、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を意味する； V^2 は、単結合、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式 $-CONR^6-$ で表される基、式 $-SO_2NR^6-$ で表される基、式 $-NR^6SO_2-$ で表される基、式 $-NR^6CO-$ で表される基または式 $-NR^6-$ で表される基を意味する (式中、 R^6 は、
25 水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基または置換基を有して

いてもよい C_{3-8} シクロアルキル基を意味する。); V^3 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5~10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3~10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。)で表される基を意味する。

- R^2 は、シアノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基または式-
- 10 $CONV^{a11}V^{a12}$ (式中、 V^{a11} は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5~10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3~10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する; V^{a12} は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5~10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3~10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基または置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルコキシ基を意味する。)で表される基を意味する。

A^1 は、置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。

- R^{11} は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5~10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3~10員非芳香族ヘテロ環式基または置換基を有していてもよいモノ- C_{1-6} アルキルアミノ基を意味する。

R^{12} は、水素原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を意味する。

V^{a13} は、酸素原子または硫黄原子を意味する。

A^{11} は、置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。

- 5 R^{13} は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基または置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基を意味する。

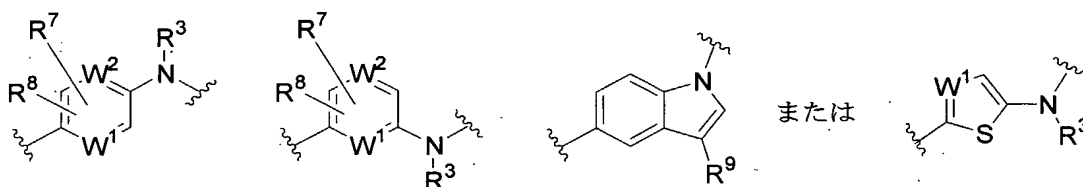
- R^{14} は、式 $-V^{a14}-V^{a15}$ （式中、 V^{a14} は、単結合またはカルボニル基を意味する； V^{a15} は、水素原子、水酸基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、アミノ基、置換基を有していてもよいモノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、置換基を有していてもよいジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、ホルミル基、カルボキシ基または置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基を意味する。）で表される基を意味する。
- 10
- 15

(ii) X

Xは、酸素原子または硫黄原子を意味する。

(iii) Y

- 20 Yは、式



で表される基を意味する。

- 式中、 R^3 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アシル基または置換基を有していてもよい C_{2-7} アル
- 25

コキシカルボニル基を意味する。

R^7 および R^8 は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、ホルミル基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アシル基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基または式 $-CONV^{d1}V^{d2}$ （式中、 V^{d1} および V^{d2} は、それぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を意味する。）で表される基を意味する。

- 10 R^9 は、水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を意味する。

W^1 および W^2 は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。

(iv) R^4

- 15 R^4 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アシル基または置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基を意味する。

- 20 (v) R^5

R^5 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。

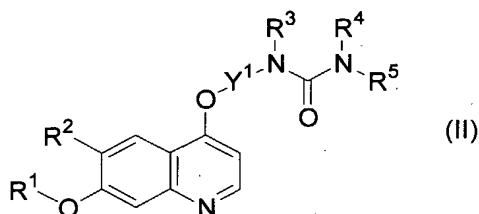
- 25

一般式 (I) で表される化合物は、公知の方法で製造でき、例えば、国際公開第02/032872号パンフレット (W002/32872)、国際公開第2004/020434号パンフレット (W02004/020434)、および国際公開第2005/0

63713号パンフレット (W02005/063713) のいずれかに記載された方法によって製造することができる。

(B-2) 一般式 (II)

- 5 本発明において、VEGF レセプターキナーゼ阻害物質は、好ましくは、一般式 (II)



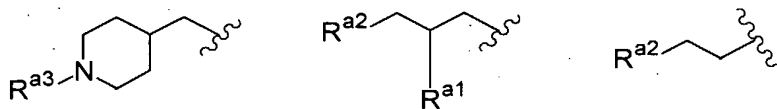
で表される化合物を挙げることができる。一般式 (II) は、一般式 (I) で表される化合物の好ましい例である。

- 10 (i) R^1

R^1 は、前記定義と同じ意味である。

- R^1 の好適な例としては、 C_{1-6} アルキル基があげられる。例えば、 R^1 の定義において V^1 が C_{1-6} アルキレン基、 V^2 が単結合、 V^3 が水素原子のときは、 R^1 は C_{1-6} アルキル基となる。ただし、この場合、 R^1 は、 C_{1-6} アルキル基を有していてもよい 3~10 員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基およびジ- C_{1-6} アルキルアミノ基から選ばれる置換基を有していてもよい。

R^1 のより好適な例としては、メチル基または式



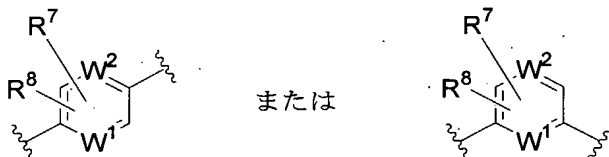
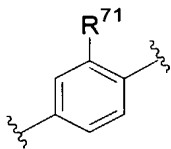
- 20 (式中、 R^{a3} はメチル基を意味する； R^{a1} は水素原子または水酸基を意味する； R^{a2} は、メトキシ基、エトキシ基、1-ピロリジニル基、1-ピペリジニル基、4-モルホリニル基、ジメチルアミノ基またはジエチルアミノ基を意味する。) のいずれかで表される基があげられる。

- 25 R^1 のさらに好適な例としては、メチル基または 2-メトキシエチル基があげられる。

(ii) R^2 R^2 は、前記定義と同じ意味である。 R^2 の好適な例としては、シアノ基または式 $-\text{CONV}^{a11}\text{V}^{a12}$ （式中、 V^{a11} および V^{a12} は、前記定義と同じ意味である。）で表される基があげられる。

5 R^2 のより好適な例としては、シアノ基、または式 $-\text{CONHV}^{a16}$ （式中、 V^{a16} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基または C_{3-8} シクロアルコキシ基を意味する。ただし、 V^{a16} は、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基および C_{1-6} アルコキシ基から選ばれる置換基を有していてもよい。）で表される基があげられる。

10 R^2 のさらに好適な例としては、式 $-\text{CONHV}^{a17}$ （式中、 V^{a17} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基を意味する。）で表される基があげられる。

 R^2 のもっとも好適な例としては、式 $-\text{CONHV}^{a18}$ （式中、 V^{a18} は、水素原子、メチル基またはメトキシ基を意味する。）で表される基があげられる。15 (iii) Y^1 Y^1 は、式（式中、 R^7 、 R^8 、 W^1 および W^2 は、前記定義と同じ意味である。）で表される基を意味する。20 Y^1 の好適な例としては、式（式中、 R^{71} は、水素原子またはハロゲン原子を意味する。）で表される基があげられる。(iv) R^3 および R^4 25 R^3 および R^4 は、前記定義と同じ意味である。

R³およびR⁴の好適な例としては、水素原子があげられる。

(v) R⁵

R⁵は、前記定義と同じ意味である。

R⁵の好適な例としては、水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基またはC₆₋₁₀アリール基（ただし、R⁵は、ハロゲン原子およびメタンスルホニル基から選ばれる置換基を有していてもよい）があげられる。

R⁵のより好適な例としては、メチル基、エチル基またはシクロプロピル基があげられる。

また、一般式 (II) で表される化合物の好適な例としては、

- 10 N- (4- (6-シアノ-7- (2-メトキシエトキシ) -4-キノリル) オキシ-2-フルオロフェニル) -N'- (4-フルオロフェニル) ウレア、
N- (2-クロロ-4- ((6-シアノ-7- ((1-メチル-4-ピペリジル) メトキシ) -4-キノリル) オキシ) フェニル) -N'- シクロプロピル ウレア、
- 15 N- (4- ((6-シアノ-7- (((2R) -3- (ジエチルアミノ) -2-ヒドロキシプロピル) オキシ) -4-キノリル) オキシ) フェニル) -N'- (4-フルオロフェニル) ウレア、
N- (4- ((6-シアノ-7- (((2R) -2-ヒドロキシ-3- (1-ピロリジノ) プロピル) オキシ) -4-キノリル) オキシ) フェニル) -N'- (4-フルオロフェニル) ウレア、
- 20 4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、
4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7- (2-メトキシエトキシ) -6-キノリンカルボキサミド、
- 25 N6-シクロプロピル-4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、
N6- (2-メトキシエチル) -4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリン

カルボキサミド、

N6-(2-フルオロエチル)-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

5 N6-メトキシ-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

10 N6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-フルオロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-ヒドロキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

15 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-((2S)-2,3-ジヒドロキシプロピル)オキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(メチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

20 4-(3-クロロ-4-(エチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メトキシ-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

25 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-エトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

4-(4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N-(2-フルオロ-4-((6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリン)オキシ)フェニル)-N'-シクロプロピルウレア、

N 6 - (2-ヒドロキシエチル) - 4 - (3-クロロ-4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4 - (3-クロロ-4 - (1-プロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4 - (3-クロロ-4 - (cis-2-フルオロ-シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ) - 7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N 6 - メチル-4 - (3-クロロ-4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - (2-メトキシエトキシ) - 6-キノリンカルボキサミド、

N 6 - メチル-4 - (3-クロロ-4 - (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4 - (3-クロロ-4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - (2 - (4-モルホリノ) エトキシ) - 6-キノリンカルボキサミド、

4 - (3-クロロ-4 - (2-フルオロエチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N 6 - ((2R) テトラヒドロ-2-フラニルメチル) - 4 - (3-クロロ-4 - (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4 - (3-フルオロ-4 - (エチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4 - (3-クロロ-4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - ((2R) - 2-ヒドロキシ-3 - (1-ピロリジノ) プロポキシ) - 6-キノリンカルボキサミド、

N 6 - メチル-4 - (3-クロロ-4 - (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - ((2R) - 3-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ) - 6-キノリンカルボキサミド、

N 6 - メチル-4 - (3-クロロ-4 - (((エチルアミノ) カルボニル) ア

ミノ) フェノキシ) - 7 - ((2R) - 3 - ジエチルアミノ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

N6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - ((2R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (1 - ピロリジノ)

5 プロポキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

N6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - ((2R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (1 - ピロリジノ) プロポキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

10 N6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - ((1 - メチル - 4 - ピペリジル) メトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

N6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - ((1 - メチル - 4 - ピペリジル) メトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

15 N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) - N' - シクロプロピルウレア、

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (3 - (4 - モルホリノ) プロポキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (3 - (メチルスルホニル) フェニル) ウレア、

20 4 - (4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - (3 - フルオロ - 4 - ((2 - フルオロエチルアミノ) カルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

25 N6 - (2 - エトキシエチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - (4 - (3 - エチルウレイド) - 3 - フルオロフェノキシ) - 7 - メトキシキノリン - 6 - カルボキシリック アシッド (2 - シアノエチル) アミド

および

N- (4- (6- (2-シアノエチル) カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル) オキシ-2-フルオロフェニル) -N'-シクロプロピルウレアを挙げることができる。

5 さらに、一般式 (II) で表される化合物のより好適な例としては、

4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4- (3-クロロ-4- (エチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

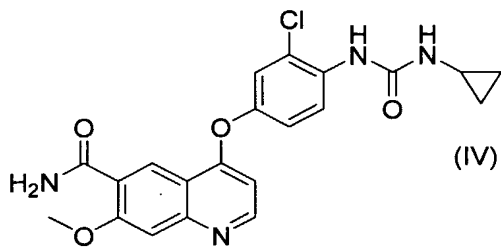
10 N-6-メトキシ-4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4- (3-クロロ-4- (メチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

および

15 N-6-メトキシ-4- (3-クロロ-4- (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドを挙げることができる。

また、一般式 (II) で表される化合物のさらに好適な例としては、4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド (式 (IV) 参照) を挙げることができる。VEGF レセプターキナーゼ阻害物質の最も好適な例の一つとしては、4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドのメタンスルホン酸塩を挙げることができる。



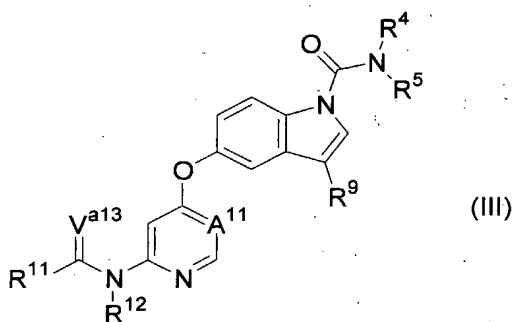
25

一般式 (II) で表される化合物は、公知の方法で製造でき、例えば、国際公開第 02/32872 号パンフレット (W002/32872) および国際公開第 2005/063713 号パンフレット (W02005/063713) のいずれかに記載された方法によって製造することができる。

5

(B-3) 一般式 (III)

本発明において、VEGF レセプターキナーゼ阻害物質は、好ましくは、一般式 (III)



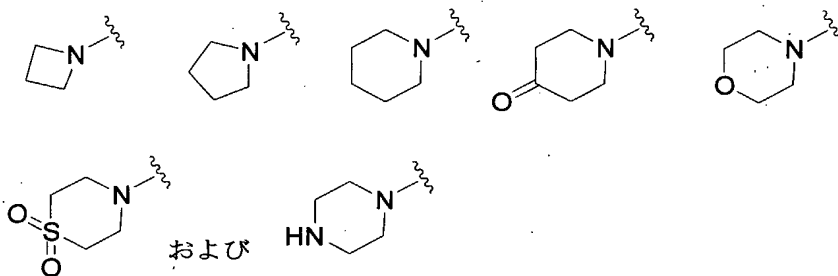
10 で表される化合物を挙げることができる。一般式 (III) は、一般式 (I) で表される化合物の好ましい例である。

(i) R^{11}

R^{11} は、前記定義と同じ意味である。

15 R^{11} の好適な例としては、置換基を有していてもよい 3～10 員非芳香族ヘテロ環式基または置換基を有していてもよいモノ- C_{1-6} アルキルアミノ基があげられる。

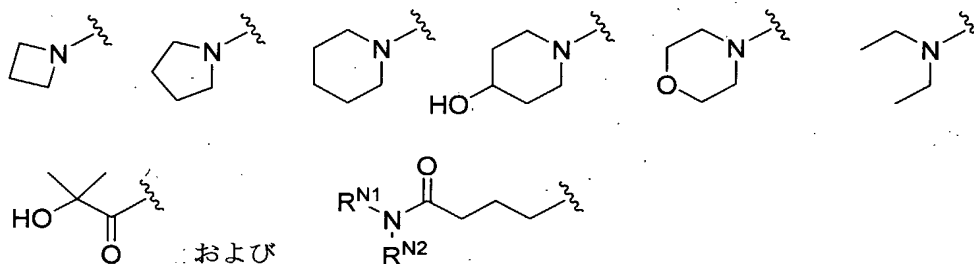
R^{11} のより好適な例としては、以下の置換基群から選ばれる置換基を有していてもよい式



20 で表される基から選ばれるいずれか 1 の基があげられる。

[置換基群]

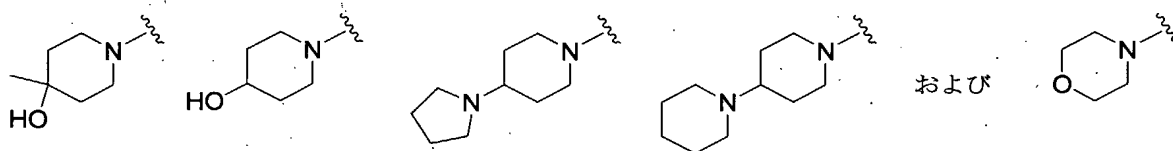
水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、式



(式中、 R^{N1} および R^{N2} はそれぞれ独立して水素原子または置換基を有してい

5 てもよい C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表される基

R^{11} のさらに好適な例としては、式



で表される基から選ばれるいずれか1の基があげられる。

10 (ii) R^{12}

R^{12} は、前記定義と同じ意味である。

R^{12} の好適な例としては、水素原子があげられる。

(iii) V^{a13}

V^{a13} は、前記定義と同じ意味である。

15 V^{a13} の好適な例としては、酸素原子があげられる。

(iv) A^{11}

A^{11} は、前記定義と同じ意味である。

A^{11} の好適な例としては、炭素原子があげられる。

(v) R^4

20 R^4 は、前記定義と同じ意味である。

R^4 の好適な例としては、水素原子があげられる。

(vi) R^5

R^5 は、前記定義と同じ意味である。

R⁵の好適な例としては、C₁₋₆アルキル基またはC₃₋₈シクロアルキル基があげられる。

R⁵のより好適な例としては、メチル基があげられる。

(vii) R⁹

5 R⁹は、前記定義と同じ意味である。

R⁹の好適な例としては、水素原子があげられる。

また、一般式 (III) で表される化合物の好適な例としては、

10 5 - (2 - (((4 - ヒドロキシ - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) カルボニル) アミノ) ピリジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボ
ン酸 メチルアミド、

N 1 - メチル - 5 - (2 - ((4 - ヒドロキシピペリジノ) カルボニル) アミノ - 4 - ピリジル) オキシ - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド、

15 N 1 - メチル - 5 - (2 - (((4 - (ピロリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) カルボニル) アミノ) ピリジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - 1 - イ
ンドールカルボキサミド、

N 1 - メチル - 5 - (2 - (((4 - (ピペリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) カルボニル) アミノ) ピリジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - 1 - イ
ンドールカルボキサミド

および

20 N 4 - (4 - (1 - (メチルアミノ) カルボニル - 1 H - 5 - インドリル) オキシ - 2 - ピリジル) - 4 - モルホリンカルボキサミド
を挙げることができる。

一般式 (III) で表される化合物は、公知の方法で製造でき、例えば、国際公開第 2 0 0 4 / 0 2 0 4 3 4 号パンフレット (W02004/020434) に記載された方

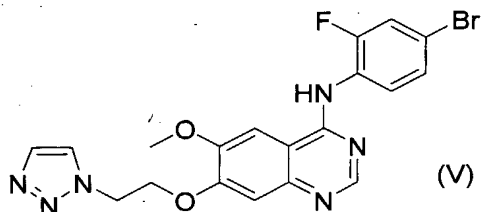
25 法によって製造することができる。

(B-4) VEGF レセプターキナーゼ阻害物質の具体例

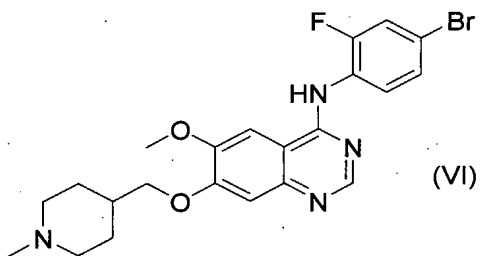
また、本発明において、VEGF レセプターキナーゼ阻害物質は、例えば、

(1) N - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 6 - メトキシ - 7 - [2

— (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) エトキシ] キナゾリン-4-アミン (以下、「ZD4190」ともいう。Cancer Research., 60, 970-975, 2000、Journal of Medicinal Chemistry., 42: 5369-5389, 1999.) (式 (V) 参照)、

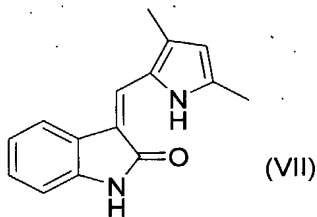


5. (2) N- (4-ブロモ-2-フルオロフェニル) -6-メトキシ-7- [(1-メチルピペリジン-4-イル) メトキシ] キナゾリン-4-アミン (以下、「ZD6474」および「vandetanib」ともいう。Proc. Am. Assoc. Cancer Research., 42, 583, 2001、Journal of Medicinal Chemistry., 45: 1300-1312, 2002.) (式 (VI) 参照)、



10

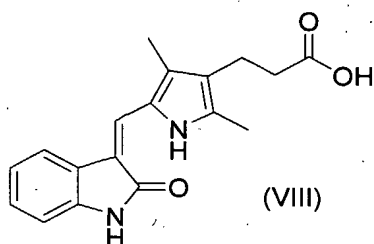
- (3) 3- [(2, 4-ジメチルピロール-5-イル) メチレン] -2-インドリノン (以下、「SU5416」および「semaxanib」ともいう。Cancer Research., 59, 99-106, 1999、Journal of Medicinal Chemistry., 41: 2588-2603, 1998、US5792783) (式 (VII) 参照)、



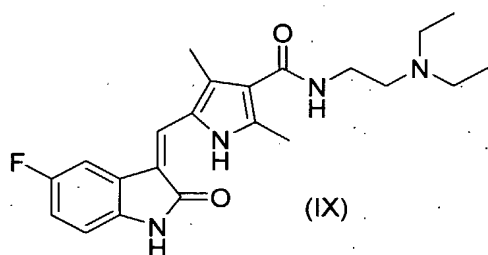
15

- (4) (Z) -3- [(2, 4-ジメチル-5- (2-オキソ-1, 2-ジヒドロインドール-3-イル) イリデンメチル) -1H-ピロール-3-イル] -プロピオン酸 (以下、「SU6668」ともいう。Cancer Research., 60, 4152-4160, 2000、Journal of Medicinal Chemistry., 42: 5120-5130, 1999.) (式 (VIII) 参照)、

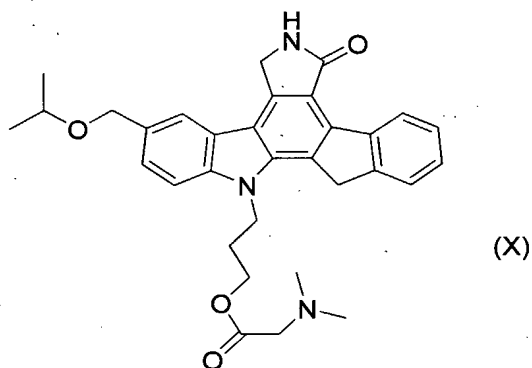
参照)、



- (5) 5-(5-フルオロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-2,4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボキシリッ
クアシッド (2-ジエチルアミノエチル) アミド (以下、「SU11248」ともい
う。Clinical Cancer Research, 9, 327-337, 2003、Journal of Medicinal
Chemistry., 46: 1116-9, 2003.) (式 (IX) 参照)、

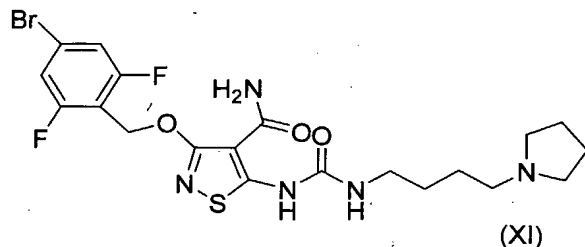


- (6) N,N-ジメチルグリシン 3-{5,6,7,13-テトラヒドロ-9
-[(1-メチルエトキシ)メチル]-5-オキソ-1,2H-インデノ(2,1
-a)ピロロ(3,4-c)カルバゾール-12-イル}プロピルエステル (以
下、「CEP-7055」ともいう。Pro. Am. Assoc. Cancer Research, 43, 1080, 2002、
Journal of Medicinal Chemistry., 46: 5375-88, 2003.) (式 (X) 参照)、

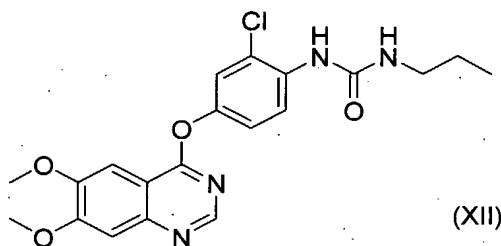


- (7) 3-(4-ブromo-2,6-ジフルオロベンジルオキシ)-5-[3

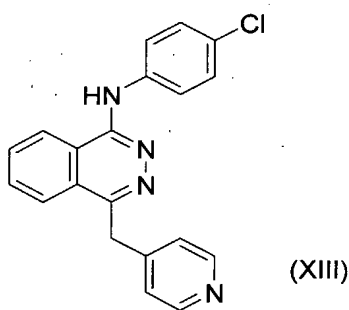
ー (4-ピロリジン-1-イル-ブチル) -ウレイド] -イソチアゾール-4-カルボキシリック アシッド アミド (以下、「CP-547, 632」ともいう。Cancer Research, 63:7301-9, 2003、W0 99/62890) (式 (XI) 参照)、



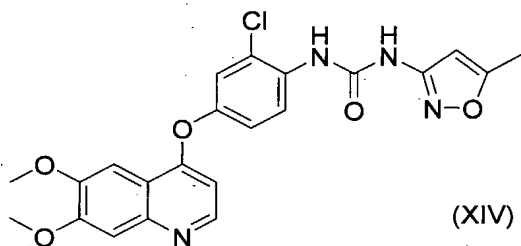
- 5 (8) N- {2-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル} -N'-プロピルウレア (以下、「KRN633」ともいう。Molecular Cancer Therapeutics., 3:1639-49, 2004.、W000/43366) (式 (XII) 参照)、



- 10 (9) 1- (4-クロロアニリノ) -4- (4-ピリジルメチル) フタラジン (以下、「PTK787/ZK222584」および「vatalanib」ともいう。Cancer Research, 60, 2179-2189, 2000、J. Med. Chem., 43:2310-23, 2000.、W098/35958) (式 (XIII) 参照)、

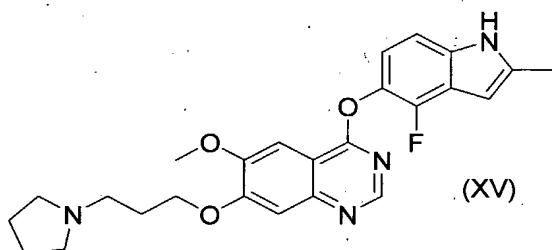


- 15 (10) N- {2-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N'- (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレア (以下、「KRN951」ともいう。W02002/088110) (式 (XIV) 参照)、



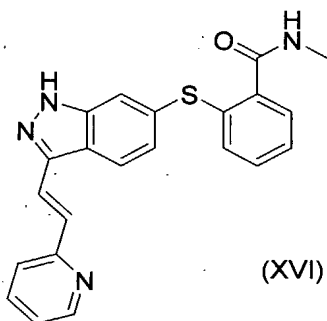
(11) 4-[(4-フルオロ-2-メチルインドール-5-イル) オキシ] -
6-メトキシ-7-[3-(ピロリジン-1-イル) プロポキシ] キナゾリン
(以下、「AZD2171」ともいう。Cancer Research. 65:4389-400, 2005、W000/47212)

5 (式 (XV) 参照)、



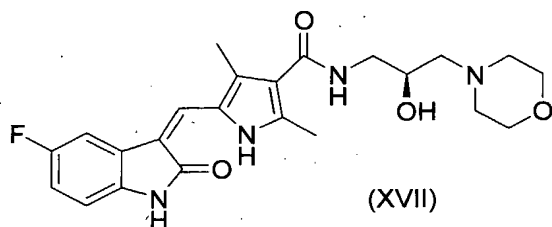
(12) 6-[2-(メチルカルバモイル) フェニルスルファニル] - 3-E
- [2-(ピリジン-2-イル) エテニル] インダゾール (以下、「AG013736」
ともいう。American Journal of Pathology. 165:35-52, 2004.、W001/002369)

10 (式 (XVI) 参照)、



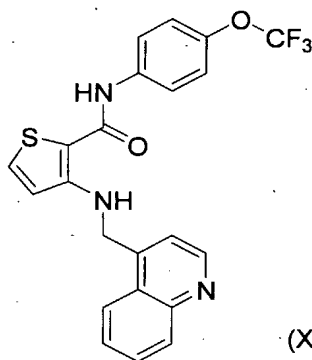
(13) 5-((Z)- (5-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3H
-インドール-3-イルイデン) メチル) -N- ((2S) - 2-ヒドロキシ-3-
モルホリン-4-イルプロピル) - 2, 4-ジメチル-1H-ピロール-3-カ
15 ルボキサミド (以下、「SU14813」ともいう。Proceedings of the American
Association for Cancer Research, 46, (Abstract 2031), 2005) (式 (XVII))

参照)、



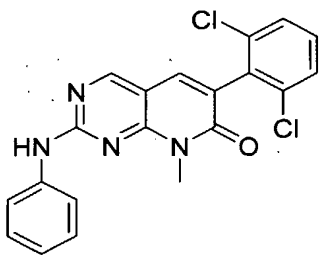
(XVII)

(14) 3-((キノリン-4-イルメチル) アミノ) -N-(4-(トリフル
オロメトキシ) フェニル) チオフェン-2-カルボキサミド (以下、「OSI930」
5 ともいう。Molecular Cancer Therapeutics., 4:1186-1197, 2005.) (式 (XVIII)
参照)、



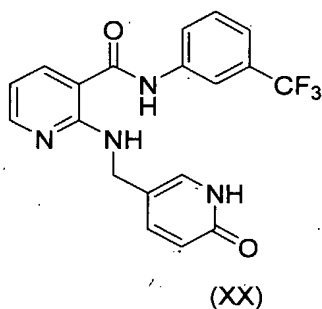
(XVIII)

(15) 6-(2, 6-ジクロロフェニル) -8-メチル-2-フェニルアミ
ノ-8H-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-7-オン (以下、「TKI-28」 ともい
10 う。Cancer Biol Ther., 4, 2005.) (式 (XIX) 参照)、



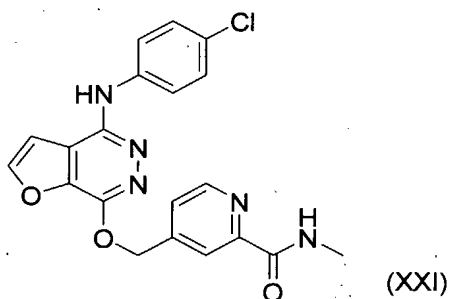
(XIX)

(16) 2-((1, 6-ジヒドロ-6-オキソ-ピリジン-3-イルメチル)
アミノ) -N-(3-(トリフルオロメチル) フェニル) -3-ピリジン-カル
ボキサミド (以下、「ABP309」 ともいう。EORTC-NCI-AACR Symp Mol Targets Cancer
15 Ther., 2, (Abstract 172), 2004.) (式 (XX) 参照)、



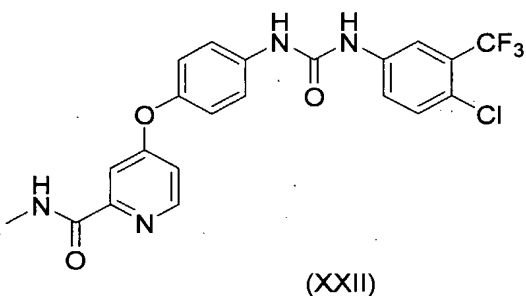
(17) 4-(4-(4-クロロフェニルアミノ)-フロ[2,3-d]ピリダジーン-7-イルオキシメチル)-ピリジン-2-カルボキシリックアシッドメチルアミド (以下、「BAY 57-9352」ともいう。W001/23375) (式 (XXI))

5 参照)、



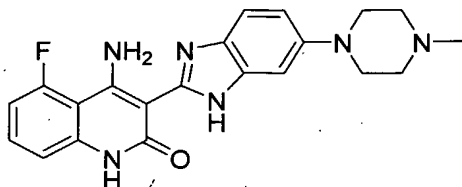
(18) N-(3-トリフルオロメチル-4-クロロフェニル)-N'-(4-(2-メチルカルバモイルピリジン-4-イル)オキシフェニル)ウレア (以下、「BAY 43-9006」および「sorafenib」ともいう。Cancer Research., 64, 7099-7109, 2004, Organic Process Res Dev., 6, 777-81, 2002.) (式 (XXII))

10 参照)、



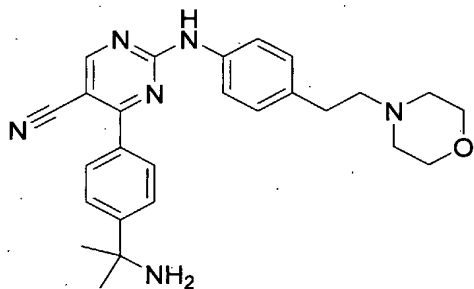
(19) 4-アミノ-5-フルオロ-3-(6-(4-メチル-ピペラジーン-1-イル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-1H-キノリン-2-オ

ン (以下、「CHIR258」ともいう。Clinical Cancer Research., 11, 3633-3641, 2005.) (式 (XXIII) 参照)、



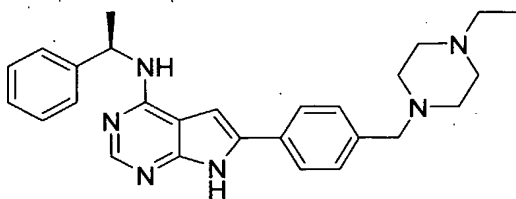
(XXIII)

- (20) 4-(4-(1-アミノ-1-メチル-エチル)-フェニル)-2-(4-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-フェニルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル (以下、「JNJ17029259」ともいう。Molecular Pharmacology., 66, 635-647, 2004.) (式 (XXIV) 参照)、



(XXIV)

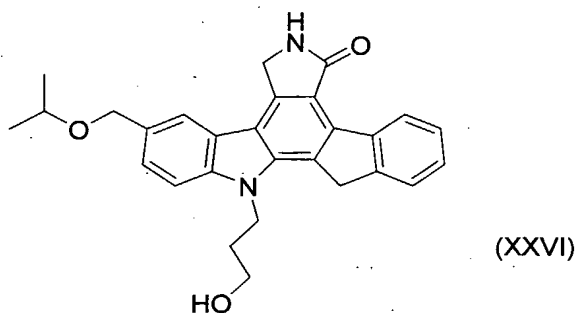
- (21) [6-[4-[(4-エチルピペラジン-1-イル)メチル]フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-(R)-1-フェニルエチルアミン (以下、「AEE-788」ともいう。Cancer Research., 64, 4931-4941, 2004., Cancer Research., 64, 7977-7984, 2004.) (式 (XXV) 参照)、



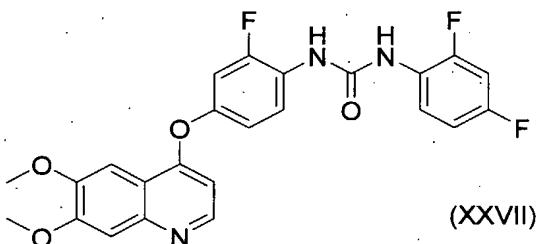
(XXV)

- (22) 9-(1-メチルエトキシ)メチル-12-(3-ヒドロキシプロピル)-6H,7H,13H-インデノ[2,1-a]ピロロ[3,4-c]カルバゾール-5-オン (以下、「CEP-5214」ともいう。Journal of Medicinal Chemistry.,

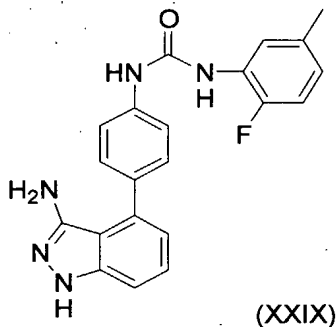
46, 5375-5388, 2003.、Cancer Research., 63, 5978-5991, 2003.) (式 (XXVI) 参照)、



(23) N-(2,4-ジフルオロフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)-オキシ]-2-フルオロフェニル} ウレア (以下、「KI-8751」ともいう。Journal of Medicinal Chemistry., 48, 1359-1366, 2005.) (式 (XXVII) 参照)、

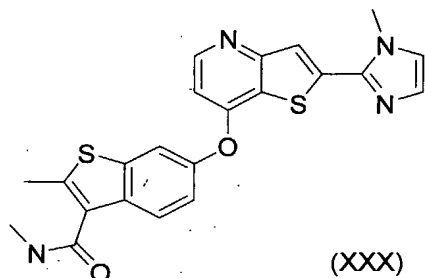


(24) N-[4-(3-アミノ-1H-インダゾール-4-イル)フェニル]-N'-(2-フルオロ-5-メチルフェニル) ウレア (以下、「ABT-869」ともいう。Proceedings of the American Association for Cancer Research., 46, 1407, (Abstract 5981), 2005.) (式 (XXIX) 参照)、

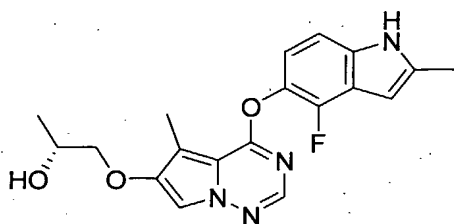


(25) 2-メチル-6-[2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ]-ベンゾ[b]チオフェ

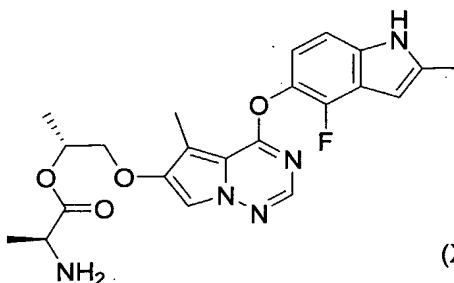
ン-3-カルボキシリック アシッド メチルアミド (以下、「AG-028262」ともいう。W003/06462、US2004/009965) (式 (XXX) 参照)、



- (26) (R) - 1 - (4 - (4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ) - 5-メチルピロロ [1, 2-f] [1, 2, 4] トリアジン-6-イルオキシ) プロパン-2-オール (以下、「BMS-540215」ともいう。Proceedings of the American Association for Cancer Research., 46, (Abstract 3033), 2005.) (式 (XXXI) 参照)、

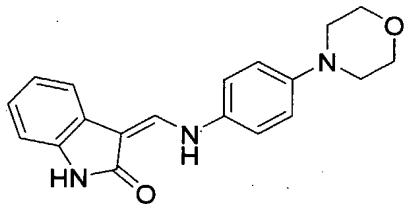


- (27) (S) - ((R) - 1 - (4 - (4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ) - 5-メチルピロロ [1, 2-f] [1, 2, 4] トリアジン-6-イルオキシ) プロパン-2-オール) 2-アミノプロパノエート (以下、「BMS-582664」ともいう。Proceedings of the American Association for Cancer Research., 46, (Abstract 3033), 2005.) (式 (XXXII) 参照)、



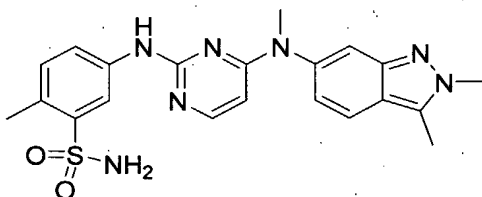
- (28) 3 - [(4-モルホリン-4-イル-フェニルアミノ) - メチレン] - 1, 3-ジヒドロインドール-2-オン (以下、「AGN-199659」ともいう。

W02003/027102) (式 (XXXIII) 参照)、



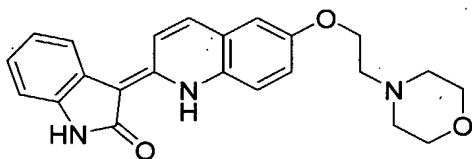
(XXXIII)

(29) 5 - [[4 - [(2, 3 - ジメチルー 2H - インダゾール - 6 - イル) メチルアミノ] ピリミジン - 2 - イル] アミノ] - 2 - メチルベンゼンスルホンアミド (以下、「pazopanib」または「GW-786034」ともいう。Proc. Am. Soc. Clin. Oncology, (Abstract 3054), 2004.) (式 (XXXIV) 参照)、



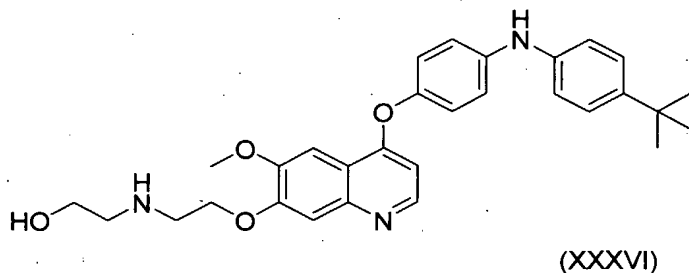
(XXXIV)

(30) (3Z) - 3 - [6 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ) キノリン - 2 (1H) - イリデン] - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - インドール - 2 - オン (以下、「YM-231146」ともいう。Biological and Pharmaceutical Bulletin. 28:2096-2101, 2005.) (式 (XXXV) 参照)、



(XXXV)

(31) 2 - ((2 - ((4 - (4 - (4 - (tert - ブチル) アニリノ) フェノキシ) - 6 - メトキシ - 7 - キノリル) オキシ) エチル) アミノ) - 1 - エタノール (以下、「KI-23057」ともいう。W02003/033472) (式 (XXXVI) 参照)、



などを挙げることができる。

上記 ZD4190、ZD6474、SU5416、SU6668、SU11248、CEP-7055、CP-547, 632、KRN633、PTK787/ZK222584、KRN951、AZD2171、AG013736、SU14813、OSI930、TKI-28、
 5 ABP309、BAY 57-9352、BAY 43-9006、CHIR258、JNJ17029259、AEE-788、CEP-5214、KI-8751、ABT-869、AG-028262、BMS-540215、BMS-582664、AGN-199659、pazopanib、YM-231146 および KI-23057 は、公知の方法で製造することができ、例えば、それぞれの文献に記載された方法で製造することができる。

また、本発明において、VEGF レセプターキナーゼ阻害物質は、例えば、
 10 BIBF1120 (WO01/27081)、ZK304709 (Proceedings of the American Association for Cancer Research, 46, (Abstract 5842), 2005.)、Exel7647 (EORTC-NCI-AACR Symp Mol Targets Cancer Ther., (Abstract 134), 2004.)、AMG706 (EORTC-NCI-AACR Symp Mol Targets Cancer Ther., 2, (Abstract 151), 2004.)
 および GW-654652 (Blood., 103, 3474-3479, 2004., Proceedings of the American
 15 Association for Cancer Research, 44, 9, (Abstract 39), 2003., Proceedings of the American Association for Cancer Research, 44, 9, (Abstract 40), 2003.) などを挙げるすることができる。BIBF1120、ZK304709、Exel7647、AMG706 および GW-654652 は、公知の方法で製造することができる。

20 (C) 抗 VEGF レセプター抗体

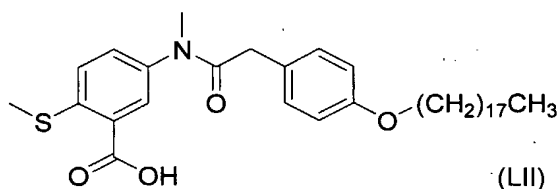
本発明において、VEGF 阻害物質は、例えば、抗 VEGF レセプター抗体を挙げる
 ことができる。抗 VEGF レセプター抗体は、VEGF レセプターまたはその部分断片と親和性を有する抗体である。抗 VEGF レセプター抗体は、VEGF レセプターを認識し結合することで、VEGF の活性、例えば、血管内皮細胞増殖活性を阻害
 25 する中和抗体であることが好ましい。抗 VEGF レセプター抗体の作製は、後述の

抗 VEGF 抗体の製造方法と同様にして作製することができる。抗 VEGF レセプター抗体は、ポリクローナル抗体でも、モノクローナル抗体であってもよい。また、当該抗体のアイソタイプは特に限定されない。また、抗 VEGF レセプター抗体は、抗体の断片または一本鎖抗体であってもよい（後述の抗 VEGF 抗体の記載を参照）。

抗 VEGF レセプター抗体は、好ましくは 2C3 antibody (US6524583, US6676941)、IMC-1121b (US6811779)、IMC-18F1 (Proceedings of the American Association for Cancer Research, 45, 694, (Abstract 3005), 2004.)、IMC-1C11 (US5747651)、IMC-2C6 (Proceedings of the American Association for Cancer Research, 44, 1479, (Abstract 6454), 2003.) などを挙げるができる。2C3 antibody、IMC-1121b、IMC-18F1、IMC-1C11、IMC-2C6 は、公知の方法で製造することができる、例えば、それぞれの文献に記載された方法で製造することができる。

(D) その他の VEGF 阻害物質

本発明において、VEGF 阻害物質は、例えば、PI88、AVE-0005 (Proc. Am. Soc. Clin. Oncology, (Abstract 776), 2003.)、EG-3306 (Biochem Biophys Res Commun., 302, 793-799, 2003.)、RPI-4610 (Angiozyme (登録商標)、US5180818、US6346398)、2-(8-ヒドロキシ-6-メトキシ-1-オキソ-1H-2-ベンゾピラン-3-イル)プロピオニックアシッド(以下、「NM-3」ともいう。W097/48693)、5-[N-メチル-N-(4-オクタデシルオキシフェニル)アセチル]アミノ-2-メチルチオベンゾイックアシッド(以下、「VGA-1155」ともいう。Anticancer Research., 24, 3009-3017, 2004.) (式 (LII) 参照)、



VEGF trap (The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 86(7), 3377-3386, 2001.)、pegaptanib sodium (Macugen (登録商標)) などを挙げる
ことができる。PI88、AVE-0005、EG-3306、RPI-4610、NM-3、VGA-1155 および

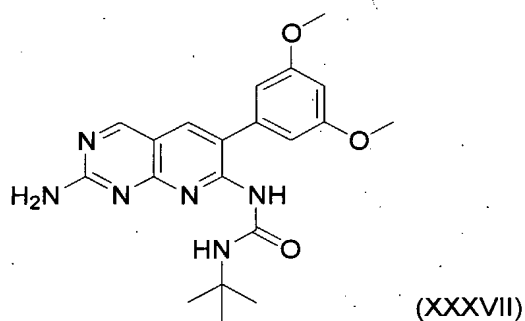
VEGF trap は、公知の方法で製造することができ、例えば、それぞれの文献に記載された方法で製造することができる。また、pegaptanib sodium は、ファイザー社から Macugen を購入することによって、入手することができる。

5 (E) FGF レセプターキナーゼ阻害物質

本発明において、FGF レセプターキナーゼ阻害物質は、例えば、

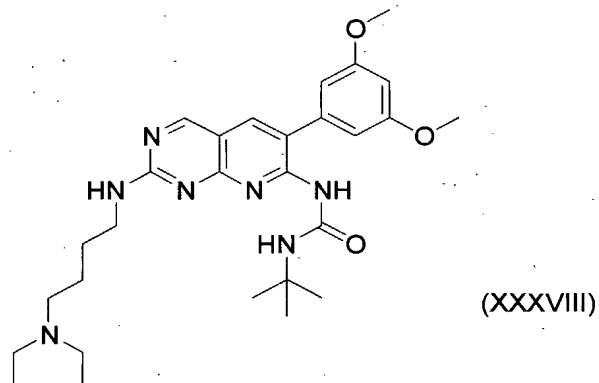
(1) 1-[2-アミノ-6-(3,5-ジメトキシフェニル)-ピリド(2,3-d)ピリミジン-7-イル]-3-tert-ブチルウレア(以下、「PD166866」ともいう。Journal of Medicinal Chemistry., 40, 2296-2303, 1997)(式(XXXVII)

10 参照)、



(2) 1-tert-ブチル-3-[2-(4-ジエチルアミノ)ブチルアミノ-6-(3,5-ジメトキシフェニル)-ピリド(2,3-d)ピリミジン-7-イル]ウレア(以下、「PD173074」ともいう。EMBO J., 17, 5896-5904, 1998、

15 US5733913)(式(XXXVIII)参照)、

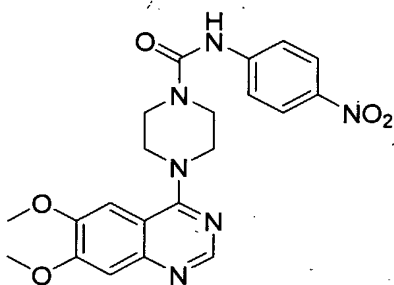


(3) (S)-(R)-1-(4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチルピロロ[1,2-f][1,2,4]トリア

ジン-6-イルオキシ) プロパン-2-オール) 2-アミノプロパノエート (BMS-582664) (式 (XXXII) 参照)、

(4) 4-[4-[N-(4-ニトロフェニル)カルバモイル]-1-ピペラジニル]-6,7-ジメトキシキナゾリン (以下、「CT-052923」ともいう。

5 W098/14437) (式 (XXXIX) 参照)、



(XXXIX)

(5) 4-アミノ-5-フルオロ-3-(6-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-1H-キノリン-2-オン (CHIR258) (式 (XXIII) 参照)、

10 (6) 2-((2-((4-(4-(4-(tert-ブチル)アニリノ)フェノキシ)-6-メトキシ-7-キノリル)オキシ)エチル)アミノ)-1-エタノール (KI-23057) (式 (XXXVI) 参照)、

(7) (Z)-3-[(2,4-ジメチル-5-(2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イルイリデンメチル)-1H-ピロール-3-イル)-プロピオニックアシッド (SU6668) (式 (VIII) 参照)などを挙げることもできる。

PD166866、PD173074、BMS-582664、CT-052923、CHIR258、KI-23057 および SU6668 は、公知の方法で製造することができ、例えば、それぞれの文献に記載された方法で製造することができる。

20 (F) 抗 FGF レセプター抗体

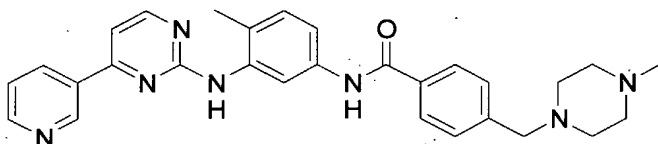
本発明において、FGF 阻害物質は、例えば、抗 FGF レセプター抗体を挙げることもできる。抗 FGF レセプター抗体は、FGF レセプターまたはその部分断片と親和性を有する抗体である。抗 FGF レセプター抗体は、FGF レセプターを認識し結合することで、FGF の活性、例えば、血管内皮細胞増殖活性を阻害する

中和抗体であることが好ましい。抗 FGF レセプター抗体の作製は、後述の抗 VEGF 抗体の製造方法と同様にして作製することができる。抗 FGF レセプター抗体は、ポリクローナル抗体でも、モノクローナル抗体であってもよい。また、当該抗体のアイソタイプは特に限定されない。また、抗 FGF レセプター抗体は、抗体の断片または一本鎖抗体であってもよい（後述の抗 VEGF 抗体の記載を参照）。

(G) PDGF レセプターキナーゼ阻害物質

本発明において、PDGF 阻害物質は、例えば PDGF レセプターキナーゼ阻害物質を挙げることができる。PDGF レセプターキナーゼ阻害物質は、例えば、

- 10 (1) 4- (4-メチルピペラジニン-1-イルメチル) -N- [4-メチル-3- [4- (3-ピリジル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル] ベンゼンアミド (以下、「イマチニブ」ともいう。) (式 (XL) 参照)、

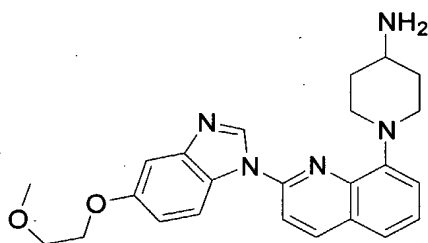


(XL)

- 15 (2) 6- [2- (メチルカルバモイル) フェニルスルファニル] -3- E- [2- (ピリジン-2-イル) エテニル] インダゾール (AG013736) (式 (XVI) 参照)、

- (3) 1- {2- [5- (2-メトキシ-エトキシ) -ベンゾイミダゾール-1-イル] -キノリン-8-イル} -ピペリジン-4-イルアミン (以下、「CP-673451」ともいう。W02001/040217、Cancer Research., 65, 957-966, 2005.)

- 20 (式 (XLI) 参照)、



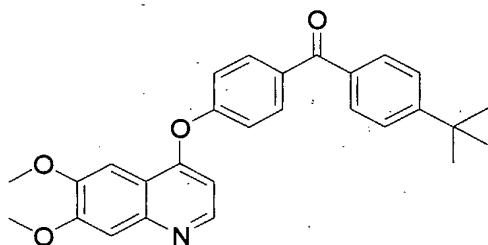
(XLI)

(4) 4-[4-[N-(4-ニトロフェニル)カルバモイル]-1-ピペラジニル]-6,7-ジメトキシキナゾリン (CT-052923) (式 (XXXIX) 参照)、

(5) 4-アミノ-5-フルオロ-3-(6-(4-メチル-ピペラジニ-1-イル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-1H-キノリン-2-オン

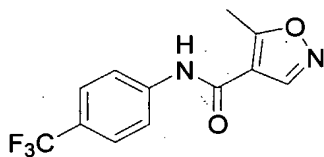
5 (CHIR258) (式 (XXIII) 参照)、

(6) (4-tert-ブチルフェニル){4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}メタンオン (以下、「KI-6896」ともいう。Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters., 7, 2935-2940, 1997.) (式 (XLIII) 参照)、



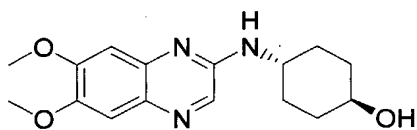
(XLIII)

10 (7) 5-メチル-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-イソキサゾールカルボキサミド (以下、「leflunomide」ともいう。) (式 (XLIV) 参照)、



(XLIV)

(8) trans-4-[(6,7-ジメトキシキノキサリン-2-イル)アミノ]シクロヘキサノール (以下、「RPR-127963E」ともいう。) (式 (XLV) 参照)、



(XLV)

15

(9) (Z)-3-[(2,4-ジメチル-5-(2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-1H-ピロール-3-イル)-プロピオン尼克 アシッド (SU6668) (式 (VIII) 参照)、

(10) 5-(5-フルオロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3

ーイリデンメチル) - 2, 4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボキシリックアシッド (2-ジェチルアミノエチル) アミド (SU11248) (式 (IX) 参照)、

(11) 1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル) フタラジン (PTK787/ZK222584) (式 (XIII) 参照)、

(12) N-[4-(3-アミノ-1H-インダゾール-4-イル) フェニル]-N'-(2-フルオロ-5-メチルフェニル) ウレア (ABT-869) (式 (XXIX) 参照)などを挙げるができる。

イマチニブ、AG013736、CP-673451、CT-052923、CHIR258、KI-6896、leflunomide、RPR-127963E、SU6668、SU11248、PTK787/ZK222584 および ABT-869 は、公知の方法で製造することができ、例えば、それぞれの文献に記載された方法で製造することができる。

また、イマチニブは、ノバルティス社からグリベック (登録商標) を購入することによって、入手することができる。

15

(H) 抗 PDGF レセプター抗体

本発明において、PDGF 阻害物質は、例えば、抗 PDGF レセプター抗体を挙げることができる。抗 PDGF レセプター抗体は、PDGF レセプターまたはその部分断片と親和性を有する抗体である。抗 PDGF レセプター抗体は、PDGF レセプターを認識し結合することで、PDGF の活性、例えば、血管内皮細胞増殖活性を阻害する中和抗体であることが好ましい。抗 PDGF レセプター抗体の作製は、後述の抗 VEGF 抗体の製造方法と同様にして作製することができる。抗 PDGF レセプター抗体は、ポリクローナル抗体でも、モノクローナル抗体であってもよい。また、当該抗体のアイソタイプは特に限定されない。また、抗 PDGF レセプター抗体は、抗体の断片または一本鎖抗体であってもよい (後述の抗 VEGF 抗体の記載を参照)。

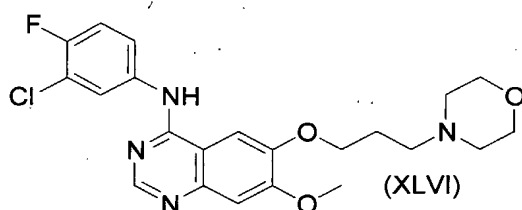
25

(I) EGF レセプターキナーゼ阻害物質

本発明において、EGF 阻害物質は、例えば EGF レセプターキナーゼ阻害物質

を挙げることができる。EGF レセプターキナーゼ阻害物質は、例えば、ゲフィチニブおよびその誘導体を挙げることができる。ゲフィチニブとは、4-（3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ）-7-メトキシ-6-（3-（4-モルホリノ）-プロポキシ-キナゾリン）をいい、その構造式を以下の式（XLVI）

5 に示す。

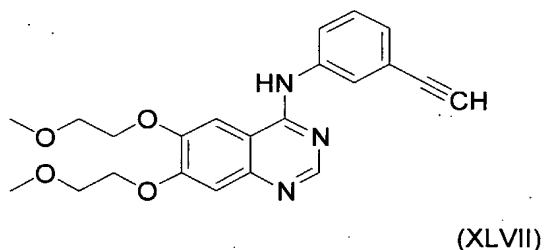


また、ゲフィチニブの誘導体とは、国際公開第96/33980号パンフレット（W096/33980）に記載されている化合物を挙げることができる。

ゲフィチニブおよびその誘導体は、公知の方法で製造でき、例えば、国際公開第96/33980号パンフレット（W096/33980）、特許第3040486号（JP3040486）および米国特許第5770599号明細書（US5770599）のいずれかに記載された方法によって製造することができる。

また、ゲフィチニブは、アストラゼネカ社から Iressa（登録商標）を購入することによって、入手することができる。

15 本発明において、EGF レセプターキナーゼ阻害物質は、例えば、エルロチニブおよびその誘導体を挙げることができる。エルロチニブとは、4-（3-エチニルフェニルアミノ）-6,7-ビス（2-メトキシエトキシ）-キナゾリンをいい、その構造式を以下の式（XLVII）に示す。



20 また、エルロチニブの誘導体とは、国際公開第96/30347号パンフレット（W096/30347）に記載されている化合物を挙げることができる。

エルロチニブおよびその誘導体は、公知の方法で製造でき、例えば、国際公

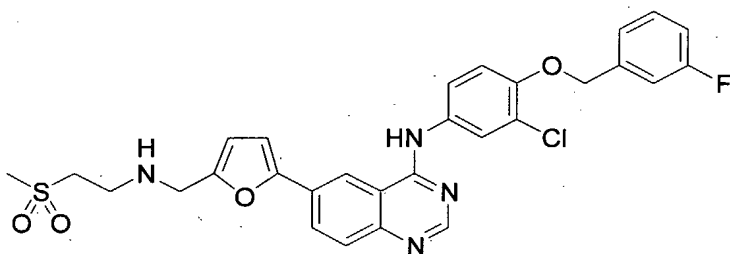
開第 9 6 / 3 0 3 4 7 号パンフレット (W096/30347)、特許第 3 0 8 8 0 1 8 号 (JP3088018) および特許 3 4 2 0 5 4 9 号 (JP3420549) のいずれかに記載された方法によって製造することができる。

また、エルロチニブは、ジェネンテック社 (Genentech 社) から Tarceva (登録商標) を購入することによって、入手することができる。

また、本発明において、EGF レセプターキナーゼ阻害物質は、例えば、

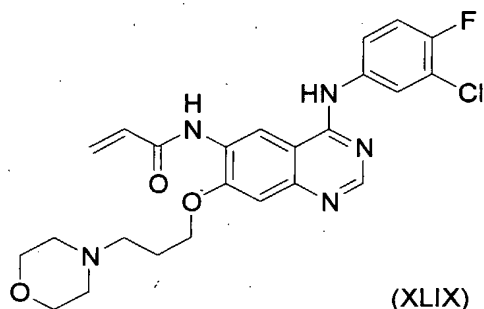
(1) N-[3-クロロ-4-[(3-フルオロベンジル) オキシ]フェニル]-6-[5-[[[2-(メチルスルホニル)エチル]アミノ]メチル]フラン-2-イル]キナゾリン-4-アミン

10 (N-[3-chloro-4-[(3-fluorobenzyl)oxy]phenyl]-6-[5-[[[2-(methylsulfonyl)ethyl]amino]methyl]furan-2-yl]quinazolin-4-amine) (以下、「lapatinib」ともいう。国際公開第 9 9 / 3 5 1 4 6 号パンフレット (W099/35146)、Cancer Research., 64, 6652-6659. 2004.) (式 (XLVIII) 参照)、



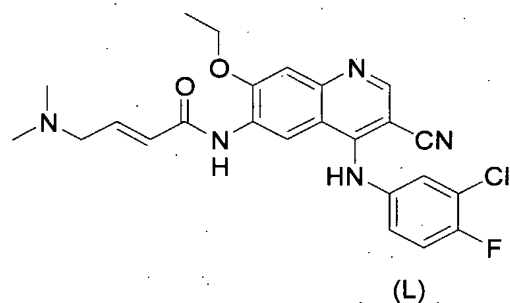
(XLVIII)

15 (2) N-[4-[N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-[3-(4-モルホリニル)プロポキシ]キナゾリン-6-イル]アクリルアミド (N-[4-[N-(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-7-[3-(4-morpholinyl)propoxy]quinazolin-6-yl]acrylamide) (以下、「canertinib」ともいう。Clinical Cancer Research., 10:691-700, 2004.、W02000/31048) (式 (XLIX) 参照)、



(3) (2E) -N-[4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル) アミノ]-3-シアノ-7-エトキシ-6-キノリニル]-4-(ジメチルアミノ)-2-ブテンアミド

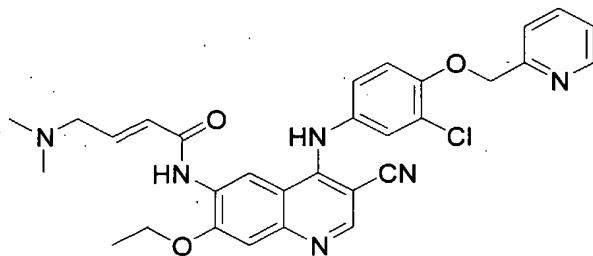
- 5 ((2E)-N-[4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-3-cyano-7-ethoxy-6-quinoliny]-4-(dimethylamino)-2-butenamide) (以下、「pelitinib」ともいう。WO2003/50090) (式 (L) 参照)



- 10 (4) [6-[4-[(4-エチルピペラジン-1-イル)メチル]フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-(R)-1-フェニルエチルアミン (AEE-788) (式 (XXV) 参照)、

(5) (E) -N-{4-[3-クロロ-4-(2-ピリジニルメトキシ)アニリノ]-3-シアノ-7-エトキシ-6-キノリニル}-4-(ジメチルアミノ)-2-ブテンアミド

- 15 ((E)-N-{4-[3-chloro-4-(2-pyridinylmethoxy)anilino]-3-cyano-7-ethoxy-6-quinoliny]-4-(dimethylamino)-2-butenamide) (以下、「HKI-272」ともいう Cancer Research., 64, 3958-3965, 2004.、Journal of Medicinal Chemistry., 48, 1107-1131, 2005.) (式 (LI) 参照)、



(LI)

などを挙げることができる。

本発明においては、4-(3-エチニルフェニルアミノ)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)-キナゾリン(エルロチニブ：上記式(XLVII))であることが好ましい。

lapatinib、canertinib、pelitinib、AEE-788 および HKI-272 は、公知の方法で製造することができ、例えば、それぞれの文献に記載された方法で製造することができる。

また、本発明において、EGF レセプターキナーゼ阻害物質は、例えば、ARRY-334543 (Am. Assoc. Cancer Research, A3399, 2005.)、MP-412 (Am. Assoc. Cancer Research, A3394, 2005.、Am. Assoc. Cancer Research, A3405, 2005.)などを挙げることができる。ARRY-334543、MP-412 は、公知の方法で製造することができる。

(J) 抗 EGF レセプター抗体

本発明において、EGF 阻害物質は、例えば、抗 EGF レセプター抗体を挙げることができる。抗 EGF レセプター抗体は、EGF レセプターまたはその部分断片と親和性を有する抗体である。抗 EGF レセプター抗体は、EGF レセプターを認識し結合することで、EGF の活性、例えば、血管内皮細胞増殖活性を阻害する中和抗体であることが好ましい。抗 EGF レセプター抗体の作製は、後述の抗 VEGF 抗体の製造方法と同様にして作製することができる。抗 EGF レセプター抗体は、ポリクローナル抗体でも、モノクローナル抗体であってもよい。また、当該抗体のアイソタイプは特に限定されない。また、抗 EGF レセプター抗体は、抗体の断片または一本鎖抗体であってもよい(後述の抗 VEGF 抗体の記載を参照)。

本発明において、抗 EGF レセプター抗体は、好ましくはセツキシマブ (cetuximab) を挙げることができる。

セツキシマブは、特開 2002-114710 号公報 (JP2004-114710) または特開平 2-291295 号公報 (JP2-291295) に記載の方法により入手することができる。

- 5 また、セツキシマブは、Merck 社から Erbitux (登録商標) を購入することによって、入手することができる。

また、本発明において、抗 EGF レセプター抗体は、nimotuzumab を挙げることができる。nimotuzumab は、欧州特許第 2 0 3 1 2 6 号明細書 (EP203126) または米国特許第 5 8 9 1 9 9 6 号明細書 (US5891996) に記載の方法により入手することができる。

10

また、本発明において、抗 EGF レセプター抗体は、panitumumab (CAS 339177-26-3、Clinical Colorectal Cancer. 2005; 5(1):21-3.)、matuzumab (CAS 339186-68-4、Curr Opin Mol Ther. 2004; 6(1):96-103.)、IMC-11F8 (Am. Assoc. Cancer Research, A5353, 2005.)、MDX-447 (ASCO 18: 433, 1999) など

15

(K) 血管新生阻害物質の塩および溶媒和物

本発明において、血管新生阻害物質は、酸または塩基と薬理学的に許容される塩を形成する場合もある。本発明における上記血管新生阻害物質は、これらの薬理学的に許容される塩をも包含する。酸との塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機酸塩およびギ酸、酢酸、乳酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、酒石酸、ステアリン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの有機酸塩などを挙げることができる。また、塩基との塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、アルギニン、リジンなどの有機塩基塩、アンモニウム塩などを挙げることができる。

25

また、本発明において、血管新生阻害物質は、これら化合物の溶媒和物および光学異性体が存在する場合には、それらの溶媒和物および光学異性体が含まれる。溶媒和物は、例えば、水和物、非水和物などを挙げることができる。好ましくは水和物を挙げることができる。溶媒は、例えば、水、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール）、ジメチルホルムアミドなどを

5 挙げることもできる。

さらに、本発明において、血管新生阻害物質は、結晶でも無結晶でもよく、また、結晶多形が存在する場合には、それらのいずれかの結晶形の単一物であっても混合物であってもよい。

また、本発明において、血管新生阻害物質は、生体内で酸化、還元、加水分解、抱合などの代謝を受ける血管新生阻害物質をも包含する。また、本発明において、血管新生阻害物質は、生体内で酸化、還元、加水分解などの代謝を受けて血管新生阻害物質を生成する化合物をも包含する。

(L) 抗 VEGF 抗体、抗 FGF 抗体、抗 PDGF 抗体、抗 EGF 抗体

本発明において、抗 VEGF 抗体は、VEGF またはその部分断片と親和性を有する抗体である。抗 VEGF 抗体は、VEGF を認識し結合することで、VEGF の血管内皮細胞増殖活性を阻害する中和抗体であることが好ましい。本発明において、抗 VEGF 抗体は、例えば、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、キメラ抗体、一本鎖抗体(scFv) (Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 5879-83; The Pharmacology of Monoclonal Antibody, vol.113, Rosenberg and Moore ed., Springer Verlag (1994) pp.269-315)、ヒト化抗体、多特異性抗体 (LeDoussal et al. (1992) Int. J. Cancer Suppl. 7: 58-62; Paulus (1985) Behring Inst. Mitt. 78: 118-32; Millstein and Cuello (1983) Nature 305: 537-9; Zimmermann (1986) Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol. 105: 176-260; Van Dijk et al. (1989) Int. J. Cancer 43: 944-9)、ヒト抗体および、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fc、Fv などの抗体断片などがあげられ、好ましくはモノクローナル抗体があげられる。さらに、抗 VEGF 抗体は、必要に応じ、ポリエチレングリコール(PEG)等により修飾されていてもよい。その他、抗 VEGF 抗体は、β-

15

20

25

ガラクトシダーゼ、MBP、GST、GFP 等との融合タンパク質として製造されることができ、ELISA 法などにおいて二次抗体を用いずに検出できるようにしてもよい。また、抗 VEGF 抗体は、ビオチン等により抗体を標識することによりアビジン、ストレプトアビジン等を用いて抗体の回収を行い得るように改変されて

5 いてもよい。

抗 VEGF 抗体は、VEGF またはその部分断片、もしくはそれらを発現する細胞を感作抗原として常法に従い製造することができる（「Current Protocols in Molecular Biology」(John Wiley & Sons (1987) Section 11.4-11.13))。この場合、VEGF またはその部分断片は、Fc 領域、GST、MBP、GFP、AP などとの融合

10 タンパク質であってもよい。

ポリクローナル抗体およびモノクローナル抗体は、当業者に周知の方法で作製することができる(Antibodies: A Laboratory Manual, E. Harlow and D. Lane, ed., Cold Spring Harbor Laboratory (Cold Spring Harbor, NY, 1988))。

ポリクローナル抗体は、例えば、抗原をマウス、ウサギ、ラットなどの哺乳

15 動物に投与し、該哺乳動物から血液を採取し、採取した血液から抗体を分離、精製することにより得ることができる。免疫感作の方法は当業者に公知であり、例えば抗原を 1 回以上投与することにより行うことができる。また、抗原 (VEGF またはその部分断片) は、適当な緩衝液、例えば、完全フロイントアジュバントまたは水酸化アルミニウム等の通常用いられるアジュバントを含有する適当な緩衝液に溶解して用いることができるが、投与経路や条件等に応じてアジュ

20 バントを使用しない場合もある。

最後の免疫感作から 1 ～ 2 ケ月後に当該哺乳動物から血液を採取して、該血液を、例えば、遠心分離、硫酸アンモニウムまたはポリエチレングリコールを用いた沈澱、各種クロマトグラフィー等の常法によって分離、精製することにより、ポリクローナル抗血清として、ポリクローナル抗体を得ることができる。

25

モノクローナル抗体を産生する方法としては、ハイブリドーマ法を挙げることができる。ハイブリドーマ法は、まず、ポリクローナル抗体の産生と同様に哺乳動物を免疫感作する。免疫後、適当な日数を経過した後に部分採血を行い、ELISA 法などの公知方法で抗体価を測定することが好ましい。

次いで、感作の終了した免疫動物から脾臓を摘出し、B細胞を得る。次いで、B細胞を常法に従いミエローマ細胞と融合させて抗体産生ハイブリドーマを作製することができる。用いられるミエローマ細胞は特に限定されず、公知のものを使用できる。細胞の融合方法は、センダイウイルス法、ポリエチレングリコール法、プロトプラスト法等、当該分野で公知の方法を任意に選択して用いることができる。得られたハイブリドーマは、常法に従い、HAT 培地（ヒポキサンチン、アミノプテリン、およびチミジン含有培地）中で適当な期間培養し、ハイブリドーマの選択を行うことができる。次いで、目的とする抗体産生ハイブリドーマのスクリーニングを行った後、当該ハイブリドーマのクローニングを行うことができる。

スクリーニング法としては、ELISA 法やラジオイムノアッセイ法などの公知の抗体検出方法を用いることができ、また、クローニング法としては、当該分野で公知の方法を用いることができ、例えば、限界希釈法および FACS 法等を用いることができる。得られたハイブリドーマは、適当な培養液中で培養するか、あるいはハイブリドーマと適合性のある、例えばマウス腹腔内に投与することができる。こうして得られる培養液中または腹水中から、塩析、イオン交換クロマトグラフィー、ゲル濾過、アフィニティークロマトグラフィー等により、所望のモノクローナル抗体を単離精製することができる。

本発明において、抗 VEGF 抗体は、好ましくはベバシズマブ (Bevacizumab) を挙げることができる。ベバシズマブは、ヒト抗 VEGF モノクローナル抗体であり、Genentech 社から Avastin（登録商標）として販売されているものである。

ベバシズマブは、Genentech 社から Avastin を購入することによって、入手することができる。

本発明において、抗 FGF 抗体は、FGF またはその部分断片と親和性を有する抗体である。抗 FGF 抗体は、FGF を認識し結合することで、FGF の血管内皮細胞増殖活性を阻害する中和抗体であることが好ましい。抗 FGF 抗体の作製は、前記抗 VEGF 抗体の製造方法と同様にして作製することができる。

本発明において、抗 PDGF 抗体は、PDGF またはその部分断片と親和性を有する抗体である。抗 PDGF 抗体は、PDGF を認識し結合することで、PDGF の血管内

皮細胞増殖活性を阻害する中和抗体であることが好ましい。抗 PDGF 抗体の作製は、前記抗 VEGF 抗体の製造方法と同様にして作製することができる。

- 5 本発明において、抗 EGF 抗体は、EGF またはその部分断片と親和性を有する抗体である。抗 EGF 抗体は、EGF を認識し結合することで、EGF の血管内皮細胞増殖活性を阻害する中和抗体であることが好ましい。抗 EGF 抗体の作製は、前記抗 VEGF 抗体の製造方法と同様にして作製することができる。

4. キット

- 10 本発明は、血管新生阻害物質の抗腫瘍効果を予測する方法において使用するための、抗 TGF- α 抗体、抗 HB-EGF 抗体、抗 EGF 抗体、抗 Epreparin 抗体、抗 EGF レセプター抗体、抗リン酸化 EGF レセプター抗体および抗リン酸化抗体からなる群から選択される少なくとも一つを含む、キットを提供する。抗体は、好ましくは EGF レセプター抗体または抗リン酸化 EGF レセプター抗体である。抗体は、前記抗 VEGF 抗体の製造方法と同様にして作製することができる。キッ
- 15 トに含まれる抗体は、腫瘍細胞の増殖および／または生存に対する EGF 依存性の測定に用いることができる。本発明のキットは、上記抗体に加えて、一般の測定において慣用的な成分を含んでいてもよい。

- また、本発明は、血管新生阻害物質の抗腫瘍効果を予測する方法において使用するための、TGF- α 遺伝子、HB-EGF 遺伝子、EGF 遺伝子、Epreparin 遺伝子
- 20 および EGF レセプター遺伝子からなる群から選択される少なくとも一つの遺伝子の転写産物である RNA の少なくとも一部に相補的なポリヌクレオチドを含む、キットを提供する。遺伝子は、好ましくは EGF レセプター遺伝子である。当該キットの構成成分となるポリヌクレオチドは、例えば、in situ ハイブリダイゼーション、ノーザンブロット解析、DNA マイクロアレイ、RT-PCR などに使用
- 25 されるプライマーおよび／またはプローブであり、例えば、Primer Expression (Perkin-Elmer Applied Biosystems) を用いて設計することができる。所望のポリヌクレオチドは、公知の方法により作製することができる。キットに含まれるポリヌクレオチドは、腫瘍細胞の増殖および／または生存に対する EGF 依存性の測定に用いることができる。本発明のキットは、上記ポリヌクレオチド

に加えて、一般の測定において慣用的な成分を含んでいてもよい。

上記遺伝子の塩基配列は、各種データベースに登録されており、例えば、以下の GenBank アクセス番号により塩基配列情報を入手することができる。

TGF- α 遺伝子：NM_003236

5 HB-EGF 遺伝子：NM_001945

EGF 遺伝子：NM_001963

Epiregulin 遺伝子：NM_001432

EGF レセプター遺伝子：NM_005228

10 RNA の少なくとも一部とは、塩基配列として少なくとも 15 塩基、好ましくは 15~50 塩基、より好ましくは 20~35 塩基、さらに好ましくは 20~30 塩基の配列を有するものであり、配列の長さは当業者が適宜設定することができる。

5. 医薬組成物、キット、癌の治療方法

15 本発明は、VEGF レセプターキナーゼ阻害物質と EGF 阻害物質とを組み合わせる点に特徴を有する医薬組成物、キット、癌の治療方法に関するものである。

本発明において、VEGF レセプターキナーゼ阻害物質は、「3. 血管新生阻害物質」の項で記載したとおりであるが、例えば、一般式(I)で表される化合物が挙げられ、好ましくは 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドが挙げられる。

20 また、本発明において、EGF 阻害物質は、EGF を阻害する活性を有するものであれば、特に限定されない。EGF 阻害物質は、例えば、EGF レセプターキナーゼ阻害物質、抗 EGF レセプター抗体などを挙げることができる。EGF 阻害物質は、好ましくはゲフィチニブ、エルロチニブ、lapatinib、canertinib、pelitinib、
25 AEE-788、HKI-272、セツキシマブ、panitumumab、matuzumab、nimotuzumab、IMC-11F8 および MDX-447 が挙げられ、より好ましくはゲフィチニブ、エルロチニブおよびセツキシマブが挙げられ、特に好ましくはエルロチニブが挙げられる。

本発明において、VEGF レセプターキナーゼ阻害物質および EGF 阻害物質には、

その薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物も包含される。

本発明において、「組み合わせてなる」とは、化合物を併用して用いるための組み合わせを意味し、別々の物質を投与時に併用する形態、および混合物としての形態の両方を含む。

- 5 本発明のキットに含まれる製剤は、VEGF レセプターキナーゼ阻害物質および／または EGF 阻害物質を含む限り、その剤形は特に限定されない。本発明の医薬組成物および／またはキットは、癌治療用医薬組成物および／またはキットとして有用である。

- 10 本発明の医薬組成物および／またはキットならびに癌の治療方法には、さらに一または複数の他の抗癌剤を組み合わせてもよい。他の抗癌剤は、抗癌作用を有する製剤であれば、特に限定されない。他の抗癌剤としては、例えば、塩酸イリノテカン (CPT-11)、オキサリプラチン (oxaliplatin)、5-フルオロウラシル (5-FU)、ドセタキセル (タキソテール (登録商標))、塩酸ゲムシタビン (ジェムザール (登録商標))、ホリナートカルシウム (ロイコボリン)、
- 15 ベバシズマブ (アバスチン (登録商標)) などが挙げられる。また、前記他の抗癌剤としては、癌治療剤の対象となる癌種が、大腸癌である場合には、塩酸イリノテカン、オキサリプラチン、5-フルオロウラシル、ホリナートカルシウム、ベバシズマブであり、膵癌である場合には、塩酸ゲムシタビン、ベバシズマブであり、腎癌である場合には、ベバシズマブであり、肺癌である場合には、
- 20 ドセタキセルが特に好ましい。

本発明の医薬組成物および／またはキットは、癌治療剤として使用することができる。

本発明において、癌治療剤とは、抗腫瘍剤、癌予後改善剤、癌再発予防剤、癌転移抑制剤などを含むものをいう。

- 25 癌治療の効果は、レントゲン写真、CT 等の所見や生検の病理組織診断により、あるいは腫瘍マーカーの値により確認することができる。

本発明の医薬組成物および／またはキットは、哺乳動物 (例、ヒト、ラット、ウサギ、ヒツジ、ブタ、ウシ、ネコ、イヌ、サルなど) に対して、投与することができる。

癌治療剤の対象となる癌種は、特に限定されず、例えば、脳腫瘍、頸癌、食道癌、舌癌、肺癌、乳癌、膀胱癌、胃癌、小腸または十二指腸の癌、大腸癌（結腸癌、直腸癌）、膀胱癌、腎癌、肝癌、前立腺癌、子宮癌、卵巣癌、甲状腺癌、胆嚢癌、咽頭癌、肉腫（例えば、骨肉腫、軟骨肉腫、カポジ肉腫、筋肉腫、血管肉腫、線維肉腫など）、白血病（例えば、慢性骨髄性白血病（CML）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ球性白血病（CLL）および急性リンパ性白血病（ALL）、リンパ腫、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫（MM）など）およびメラノーマなどを挙げることができる。

10 本発明の医薬組成物および／またはキットを使用する場合には、経口もしくは非経口的に投与することができる。本発明の医薬組成物および／またはキットを使用する場合、VEGF レセプターキナーゼ阻害物質の投与量は、症状の程度、患者の年齢、性別、体重、感受性差、投与方法、投与時期、投与間隔、医薬製剤の性質、調剤、種類、有効成分の種類等によって異なり、特に限定されないが、通常成人（体重 60 kg）1 日あたり 0.1～1000 mg、好ましくは 0.5～100 mg、
15 さらに好ましくは 1～30 mg でありこれを通常 1 日 1～3 回に分けて投与することができる。

本発明の医薬組成物および／またはキットを使用する場合、EGF レセプターキナーゼ阻害物質は、特に限定されないが、通常成人 1 日あたり 0.1～6000 mg、好ましくは 10～4000 mg、さらに好ましくは 50～2000 mg でありこれを通常
20 1 日 1～3 回に分けて投与することができる。

また、本発明の医薬組成物および／またはキットを使用する場合、抗 EGF レセプター抗体は、特に限定されないが、通常 1～6000 mg、好ましくは 10～2000 mg、さらに好ましくは 10～1000 mg でありこれを通常 1 日から 1 週間に 1 回投与することができる。

25 本発明の医薬組成物および／またはキットを使用する場合、抗 EGF 抗体は、特に限定されないが、通常 1～6000 mg、好ましくは 10～2000 mg、さらに好ましくは 10～1000 mg でありこれを通常 1 日から 1 週間に 1 回投与することができる。

使用する VEGF レセプターキナーゼ阻害物質の量は、特に限定されず、EGF 阻

害物質との個々の組み合わせによって異なるが、例えば、EGF 阻害物質の約 0.01 ~100 倍（重量比）である。さらに好ましくは約 0.1~10 倍（重量比）である。

本発明の医薬組成物は、経口用固形製剤、注射剤などにすることができる。

また、本発明のキットに含まれる VEGF レセプターキナーゼ阻害物質および

5 EGF 阻害物質は、それぞれ経口用固形製剤、注射剤などにすることができる。

経口用固形製剤を調製する場合には、主薬に賦形剤さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、カプセル剤等とすることができる。

賦形剤としては、例えば、乳糖、コーンスターチ、白糖、ぶどう糖、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが、結合剤としては、例えばポリビ
10 ニルアルコール、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等が、滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、シリカ等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、
15 ココア末、ハッカ脳、芳香酸、ハッカ油、龍脳、桂皮末等が用いられる。これらの錠剤、顆粒剤には糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングすることは勿論差し支えない。

注射剤を調製する場合には、必要により主薬に pH 調整剤、緩衝剤、懸濁化剤、溶解補助剤、安定化剤、等張化剤、保存剤などを添加し、常法により静脈、皮
20 下、筋肉内注射剤とすることができる。その際必要により、常法により凍結乾燥物とすることもできる。

懸濁化剤としては、例えば、メチルセルロース、ポリソルベート 80、ヒドロキシエチルセルロース、アラビアゴム、トラガント末、カルボキシメチルセル
25 ロースナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレートなどを挙げることができる。

溶解補助剤としては、例えば、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート 80、ニコチン酸アミド、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、マクロゴール、ヒマシ油脂肪酸エチルエステルなどを挙げることができる。

また安定化剤としては、例えば、亜硫酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム

等を、保存剤としては、例えばパラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、ソルビン酸、フェノール、クレゾール、クロロクレゾールなどを挙げることができる。

- 5 本発明のキットにおいて、VEGF レセプターキナーゼ阻害物質を含んでなる製剤と、EGF 阻害物質を含んでなる製剤とは、混合されていてもよいし、あるいは、別個に収納されて一体に包装されていてもよい。これらの製剤が別個に収納されているときは、投与の順序は限定されるものではなく、同時に投与されてもよいし、いずれか一方を先に投与してもよい。

- 10 本発明の医薬組成物および／またはキットは、上記の VEGF レセプターキナーゼ阻害物質および EGF 阻害物質の他に、包装容器、取扱説明書、添付文書等を含んでいてもよい。包装容器、取扱説明書、添付文書等には、物質を併用して用いるための組み合わせを記載することができ、また、別々の物質を投与時に併用する形態または混合物としての形態について、用法、用量などを記載することができる。用法、用量は、上記を参照して記載することができる。

- 15 また、本発明のキットは、(a) VEGF レセプターキナーゼ阻害物質と EGF 阻害物質とを併用して用いることを記載した包装容器、取扱説明書、および添付文書からなる群から選択される少なくとも1つと、(b) VEGF レセプターキナーゼ阻害物質を含む医薬組成物とを含有する態様であってもよい。当該キットは、癌治療用キットとして有用である。VEGF レセプターキナーゼ阻害物質を含有する医薬組成物は、癌治療用医薬組成物として有用である。包装容器、取扱説明書、添付文書等には、化合物を併用して用いることを記載することができ、また、別々の物質を投与時に併用する形態または混合物としての形態について、用法、用量などを記載することができる。用法、用量は、上記を参照して記載することができる。

- 25 さらに、本発明には、EGF 阻害物質と組み合わせてなる医薬組成物の製造のための VEGF レセプターキナーゼ阻害物質の使用も含まれる。本発明の使用において、上記医薬組成物は、癌治療用医薬組成物として有用である。

さらにまた、本発明には、EGF 阻害物質と組み合わせてなる医薬組成物のための VEGF レセプターキナーゼ阻害物質も含まれる。

また、本発明は、VEGF レセプターキナーゼ阻害物質と EGF 阻害物質とを同時または別々に患者に投与する癌の治療方法をも含むものである。本発明の癌の治療方法において、VEGF レセプターキナーゼ阻害物質および EGF 阻害物質の投与経路および投与方法は特に限定されないが、上記本発明の医薬組成物の記載を参照することができる。

さらに、本発明は、EGF 阻害物質と同時または別々に患者に投与されることを特徴とする VEGF レセプターキナーゼ阻害物質を含む医薬組成物をも含むものである。本発明の医薬組成物において、VEGF レセプターキナーゼ阻害物質および EGF 阻害物質の投与経路および投与方法は特に限定されないが、上記本発明の医薬組成物の記載を参照することができる。

実施例

以下に、具体的な例をもって本発明を示すが、本発明はこれに限られるものではない。

15 [実施例 1]

ヒト癌細胞株皮下移植モデル (in vivo) における VEGF レセプターキナーゼ阻害物質の抗腫瘍効果

ヒト癌細胞株 MDA-MB-231、MDA-MB-468、DU145、AsPC-1 (以上、ATCC より購入)、A549 (大日本製薬より購入)、Lovo、SK-OV-3、H526、PC-3、DLD-1、HCT116 (以上、ATCC より購入)、SEKI、HMV-1 (以上、独立法人医薬基盤研究所 JCRB cell bank より購入)、LOX (AntiCancer より購入)、A375 (大日本製薬より購入) を 5%炭酸ガスインキュベーター内において RPMI1640 (10% FBS 含) で約 80%コンフルレントとなるまで培養した。培養後、常法に従いトリプシン-EDTA により、各細胞を回収した。各細胞をリン酸緩衝液で懸濁し、 1×10^8 cells/mL または 5×10^7 cells/mL 懸濁液を調製した。そして、細胞懸濁液を 0.1 mL ずつヌードマウス体側皮下に移植した。移植後、腫瘍体積が約 100-200mm³ になった時点から、4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド (メタンスルホン酸塩) (100 mg/kg、1 日 2 回、1 週間、経口投与) の投与を開始した。なお、4

ー (3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド (メタンスルホン酸塩) は、国際公開第 02/32872 号パンフレット (W002/32872) および国際公開第 2005/063713 号パンフレット (W02005/063713) の記載に基づいて製造した。腫瘍長径および短径をデジマチックキャリパ (Mitsutoyo) で測定し、以下の式で腫瘍体積、比腫瘍体積および $\Delta T/C$ を算出した。

$$\text{腫瘍体積 (TV)} = \text{腫瘍長径 (mm)} \times \text{腫瘍短径}^2 (\text{mm}^2) / 2$$

$$\text{比腫瘍体積 (RTV)} = \text{測定日の腫瘍体積} / \text{投与開始日の腫瘍体積}$$

$$\Delta T/C = (\text{化合物投与群の day8 の腫瘍体積} - \text{化合物投与群の day1 の腫瘍体積})$$

$$/ (\text{対照群の day8 の腫瘍体積} - \text{対照群の day1 の腫瘍体積}) \times 100$$

式中、day1 は、投与開始日を示し、day8 は、投与開始日から 8 日目を示す。

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの抗腫瘍効果の強さにより、各癌細胞株をそれぞれ高感受性株、中感受性株、低感受性株に分類した。

なお、分類は、 $\Delta T/C < -30\%$ の癌細胞株 (MDA-MB-231、MDA-MB-468、DU145) を高感受性株、 $-30\% < \Delta T/C < 10\%$ の癌細胞株 (AsPC-1、A549、Lovo、SK-OV-3) を中感受性株、 $10\% < \Delta T/C$ の癌細胞株 (H526、PC-3、DLD-1、HCT116、SEKI、HMV-1、LOX、A375) を低感受性株とした。

20 [実施例 2]

ヒト癌細胞株皮下移植モデル (in vivo) における癌細胞株中の EGF レセプターの発現量およびそのチロシン残基リン酸化 (pY1068, pY1148) 状態の解析

ヒト癌細胞株 MDA-MB-231、MDA-MB-468、DU145、AsPC-1 (以上、ATCC より購入)、A549 (大日本製薬より購入)、Lovo、SK-OV-3、H526、PC-3、DLD-1、HCT116 (以上、ATCC より購入)、SEKI、HMV-1 (以上、独立法人医薬基盤研究所 JCRB cell bank より購入)、LOX (AntiCancer より購入)、A375 (大日本製薬より購入) を 5%炭酸ガスインキュベーター内において RPMI1640 (10% FBS 含) で約 80% コンフルレントとなるまで培養した。培養後、常法に従いトリプシン-EDTA により、各細胞を回収した。15 種類の癌細胞 (MDA-MB-231、MDA-MB-468、DU145、

AsPC-1、A549、Lovo、SK-OV-3、H526、PC-3、DLD-1、HCT116、SEKI、HMV-1、LOX、A375) 3~10X10⁶細胞をヌードマウスの皮下に移植し、腫瘍体積が約 100-200mm³程度に増殖した時点で腫瘍を採取して各種プロテアーゼ阻害剤 (Leupeptin, p-APMSF, EDTA, o-NaVO₄) および 10%グリセロール含有の細胞溶解液により腫

5 瘍細胞の細胞溶解液を調製した。

それぞれの癌細胞溶解液について、等しいタンパク質量 (20 μg または 8 μg) を SDS-PAGE にて分画し、ニトロセルロースメンブレン (Hybond ECL、アマシャムバイオサイエンス社) にトランスファーした。そして、常法に従い、抗 EGF レセプター抗体 (Santa Cruz Biotechnology)、抗 EGF レセプター pY1068 抗体 (抗 EGF レセプターチロシンリン酸化抗体) (Cell Signaling)、抗 EGF レセプター pY1148 抗体 (抗 EGF レセプターチロシンリン酸化抗体) (Cell Signaling) の各抗体でウエスタンブロットを行った。

そして、各細胞株における EGF レセプターの発現量およびそのリン酸化の程度と各細胞株における 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドに対

15 する感受性とを比較したところ、高感受性および中感受性の癌細胞株 7 株のうち 6 株において EGF レセプターの相当量の発現および/またはそのリン酸化が認められたのに対し、低感受性の癌細胞株 8 株のうち 1 株においてのみ EGF レセプターの相当量の発現および/またはそのリン酸化が認められた (図 1)。

腫瘍細胞における EGF レセプターの発現量および/またはそのリン酸化の程度は、それぞれの細胞株が増殖および/または生存する際の EGF 依存性を示すと考えられることから、EGF への依存性の高い癌細胞株、すなわち実施例 1 において高感受性株及び中感受性株に分類された細胞株ほど 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドに対して高感受性であることが明らかとなった。

25

よって、血管新生阻害物質の抗腫瘍効果は、腫瘍細胞の増殖および/または生存に対する EGF 依存性を評価し、増殖および/または生存に対する EGF 依存性を指標とすることにより予測することができることが明らかになった。

〔実施例 3〕

ヒト非小細胞肺癌細胞株 (A549) 皮下移植モデル (in vivo) における VEGF レセプターキナーゼ阻害物質と EGF 阻害物質との併用

- ヒト非小細胞肺癌細胞株 A549 (大日本製薬より購入) を 37℃ 下、5% 炭酸ガスインキュベーター内において RPMI1640 (10% FBS 含) で約 80 % コンフルレントとなるまで培養し、トリプシン-EDTA により、細胞を回収した。50% マトリゲル含有リン酸緩衝液で、 5×10^7 cells/mL 懸濁液を調製し、得られた細胞懸濁液を 0.1 mL ずつヌードマウス体側皮下に移植した。移植 10 日目より、4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド (メタンスルホン酸塩) を 3 mg/kg, 10 mg/kg または 30 mg/kg、1 日 1 回、4 週間、エルロチニブを 50 mg/kg、1 日 1 回、4 週間のスケジュールで、単剤あるいは併用で経口投与した。腫瘍長径・短径をデジマチックキャリパ (Mitsutoyo) で測定し、以下の式で腫瘍体積、比腫瘍体積を算出した。

$$15 \quad \text{腫瘍体積 (TV)} = \text{腫瘍長径 (mm)} \times \text{腫瘍短径}^2 (\text{mm}^2) / 2$$

$$\text{比腫瘍体積 (RTV)} = \text{測定日の腫瘍体積} / \text{投与開始日の腫瘍体積}$$

- その結果、4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド (化合物 A) は、エルロチニブ (化合物 B) と併用することにより、4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドまたはエルロチニブ単独の効果に比べ、すぐれた抗腫瘍効果を示した (表 1-3 および図 2-4)。また、4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドは、エルロチニブと併用することにより、エルロチニブ単独では示すことができないような優れた抗腫瘍効果 (例えば、腫瘍縮小効果) が認められた (表 1-3 および図 2-4)。

表 1

化合物投与	Day29 における比腫瘍体積 平均±標準偏差
コントロール（無処置）	9.94±0.77
エルロチニブ 50 mg/kg	5.71±1.84
化合物A 3 mg/kg	4.34±0.80
化合物A 3 mg/kg + エルロチニブ 50 mg/kg	1.44±0.34

表 1 は、ヒト非小細胞肺癌細胞株（A549）皮下移植モデルにおける、4-（3-クロロ-4-（シクロプロピルアミノカルボニル）アミノフェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド（表 1 中、化合物 A と示す）、エルロチニブおよび4-（3-クロロ-4-（シクロプロピルアミノカルボニル）アミノフェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドとエルロチニブとの併用の抗腫瘍効果を示す。投与開始日を day1 とした。

表 2

化合物投与	Day29 における比腫瘍体積 平均±標準偏差
コントロール（無処置）	9.94±0.77
エルロチニブ 50 mg/kg	5.71±1.84
化合物A 10 mg/kg	2.65±0.45
化合物A 10 mg/kg + エルロチニブ 50 mg/kg	1.30±0.31

表 2 は、ヒト非小細胞肺癌細胞株（A549）皮下移植モデルにおける、4-（3-クロロ-4-（シクロプロピルアミノカルボニル）アミノフェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド（表 2 中、化合物 A と示す）、エルロチニブおよび4-（3-クロロ-4-（シクロプロピルアミノカルボニル）アミノフェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドとエルロチニブとの併用の抗腫瘍効果を示す。投与開始日を day1 とした。

表 3

化合物投与	Day29 における比腫瘍体積 平均±標準偏差
コントロール（無処置）	9.94±0.77
エルロチニブ 50 mg/kg	5.71±1.84
化合物A 30 mg/kg	1.65±0.31
化合物A 30 mg/kg + エルロチニブ 50 mg/kg	0.73±0.15

表 3 は、ヒト非小細胞肺癌細胞株（A549）皮下移植モデルにおける、4-（3-クロロ-4-（シクロプロピルアミノカルボニル）アミノフェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド（表 3 中、化合物 A と示す）、エルロチニブおよび4-（3-クロロ-4-（シクロプロピルアミノカルボニル）アミノフェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドとエルロチニブとの併用の抗腫瘍効果を示す。投与開始日を day1 とした。

〔実施例 4〕

ヒト非小細胞肺癌細胞株（PC-9）皮下移植モデル（in vivo）における VEGF レセプターキナーゼ阻害物質と EGF 阻害物質との併用

ヒト非小細胞肺癌細胞株 PC-9（免疫生物研究所より購入）を 37℃ 下、5%炭酸ガスインキュベーター内において RPMI1640（10% FBS 含）で約 80 %コンフルレントとなるまで培養し、トリプシン-EDTA により、細胞を回収した。リン酸緩衝液で、 5×10^7 cells/mL 懸濁液を調製し、得られた細胞懸濁液を 0.1 mL ずつヌードマウス体側皮下に移植した。移植 13 日目より、4-（3-クロロ-4-（シクロプロピルアミノカルボニル）アミノフェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド（メタンスルホン酸塩）を 10 mg/kg、1 日 1 回、4 週間、エルロチニブを 50 mg/kg、1 日 1 回、4 週間のスケジュールで、単剤あるいは併用で経口投与した。腫瘍長径・短径をデジマチックキャリパー（Mitsutoyo）で測定し、以下の式で腫瘍体積、比腫瘍体積を算出した。

$$\text{腫瘍体積 (TV)} = \text{腫瘍長径 (mm)} \times \text{腫瘍短径}^2 (\text{mm}^2) / 2$$

$$\text{比腫瘍体積 (RTV)} = \text{測定日の腫瘍体積} / \text{投与開始日の腫瘍体積}$$

併用群において、two-way ANOVA 解析で統計的有意な相互作用が認められた場合、相乗効果と判定した。

その結果、4-（3-クロロ-4-（シクロプロピルアミノカルボニル）アミノフェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド（化合物 A）

- 5 は、エルロチニブ（化合物 B）と併用することにより、相乗効果が認められ、4-（3-クロロ-4-（シクロプロピルアミノカルボニル）アミノフェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドまたはエルロチニブ単独の効果に比べ、すぐれた抗腫瘍効果を示した（表4および図5）。また、4-（3-クロロ-4-（シクロプロピルアミノカルボニル）アミノフェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドは、エルロチニブと併用することにより、エルロチニブ単独では示すことができないような優れた抗腫瘍効果（腫瘍縮小効果）が認められた（表4および図5）。

なお、PC-9 は、EGF レセプターの活性化変異が認められており、EGF レセプターのリン酸化が亢進している癌細胞株である。

- 15 よって、本発明の VEGF レセプターキナーゼ阻害物質と EGF 阻害物質とを組み合わせる医薬組成物は、増殖および／または生存に対する EGF 依存性の高い腫瘍細胞に対して、より抗腫瘍効果を発揮すると考えられる。

表 4

化合物投与	Day29 における比腫瘍体積 平均±標準偏差	Two-way ANOVA
コントロール（無処置）	7.51±1.69	
化合物 A 10 mg/kg	2.24±0.54	
エルロチニブ 50 mg/kg	3.30±0.19	
化合物 A 10 mg/kg + エルロチニブ 50 mg/kg	0.33±0.13	p<0.01 相乗効果

20

表4は、ヒト非小細胞肺癌細胞株（PC-9）皮下移植モデルにおける、4-（3-クロロ-4-（シクロプロピルアミノカルボニル）アミノフェノキシ）-7-

ーメトキシ-6-キノリンカルボキサミド（表4中、化合物Aと示す）、エルロチニブおよび4-（3-クロロ-4-（シクロプロピルアミノカルボニル）アミノフェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドとエルロチニブとの併用の抗腫瘍効果を示す。投与開始日を day1 とした。

- 5 以上の結果から、4-（3-クロロ-4-（シクロプロピルアミノカルボニル）アミノフェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドとエルロチニブとを組み合わせることにより、すぐれた抗腫瘍活性を示す医薬組成物およびキットが提供され、癌の治療に用いることが可能となった。

10 [参考例]

VEGF レセプターキナーゼ阻害物質の一つである4-（3-クロロ-4-（シクロプロピルアミノカルボニル）アミノフェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの製剤の製造法を以下に参考例として記載する。

（医薬組成物の製造）

15 (1) 1 mg 錠

- 4-（3-クロロ-4-（シクロプロピルアミノカルボニル）アミノフェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド メタンスルホン酸塩の結晶（C）（以下、「結晶（C）」と称する場合がある。なお、結晶（C）は、WO2005/063713 の実施例7に記載の方法に従って製造したものである。）24 g
20 と無水軽質ケイ酸（ゲル化防止剤、商品名AEROSIL（登録商標）200、日本アエロジル株式会社）192 gを20 Lスーパーミキサーで混合後、さらにD-マンニトール（賦形剤、東和化成工業株式会社）1236 g、結晶セルロース（賦形剤、商品名アビセルPH101、旭化成工業株式会社）720 g、ヒドロキシプロピルセルロース（結合剤、商品名HPC-L、日本曹達株式会
25 社）72 gを加えて混合した。その後、無水エタノールを適量添加し結晶（C）を含有する造粒物を得た。この造粒物を棚式乾燥機（60℃）で乾燥後、パウミルを用いて整粒し、顆粒を得た。この顆粒とともに、クロスカルメロースナトリウム（崩壊剤、商品名Ac-Di-Sol、FMC International Inc.）120 g、フマル酸ステアリルナトリウム（滑沢剤、JRS Pharma LP）36 gを20 Lタン

ブラーミキサーに入れて混合後、打錠機で製錠し、1錠あたり総質量100mgの錠剤を得た。さらに錠剤コーティング機で、コーティング液として10%オパドライイエロー (OPADRY 03F42069 YELLOW、日本カラコン株式会社) 水溶液を用いて、錠剤にコーティングし、1錠あたり総質量105mgのコーティング錠を得た。

(2) 10mg錠

結晶(C) 60gと無水軽質ケイ酸(ゲル化防止剤、商品名AEROSIL (登録商標) 200、日本アエロジル株式会社) 192gを20Lスーパーミキサーで混合後、さらにD-マンニトール(賦形剤、東和化成工業株式会社) 1200g、結晶セルロース(賦形剤、商品名アビセルPH101、旭化成工業株式会社) 720g、ヒドロキシプロピルセルロース(結合剤、商品名HPCL、日本曹達株式会社) 72gを加えて混合した。その後、無水エタノールを適量添加し結晶(C)を含有する造粒物を得た。この造粒物を棚式乾燥機(60℃)で乾燥後、パワーミルを用いて整粒し、顆粒を得た。この顆粒とともに、クロスカルメロースナトリウム(崩壊剤、商品名Ac-Di-Sol、FMCInternational Inc.) 120g、フマル酸ステアリルナトリウム(滑沢剤、JRS Pharma LP) 36gを20Lタンブラーミキサーに入れて混合後、打錠機で製錠し、1錠あたり総質量400mgの錠剤を得た。さらに錠剤コーティング機で、コーティング液として10%オパドライイエロー (OPADRY 03F42069 YELLOW、日本カラコン株式会社) 水溶液を用いて、錠剤にコーティングし、1錠あたり総質量411mgのコーティング錠を得た。

(3) 100mg錠

結晶(C) 31.4gと無水軽質ケイ酸(ゲル化防止剤、商品名AEROSIL (登録商標) 200、日本アエロジル株式会社) 4gを1Lスーパーミキサーで混合後、さらに、無水リン酸水素カルシウム(賦形剤、協和化学工業株式会社) 40.1g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(結合剤、商品名L-HPC (LH-21)、信越化学工業株式会社) 10g、ヒドロキシプロピルセルロース(結合剤、商品名HPCL、日本曹達株式会社) 3gを加えて混合した。その後、無水エタノールを適量添加し結晶(C)を含有する造粒

物を得た。この造粒物を棚式乾燥機（60℃）で乾燥後、パワーミルを用いて整粒し、顆粒を得た。この顆粒とともに、クロスカルメロースナトリウム（崩壊剤、商品名 Ac-Di-Sol、FMC International Inc.）10 g、フマル酸ステアリルナトリウム（滑沢剤、JRS Pharma LP）1.5 gを混合後、打錠機で製錠し、

5 1錠あたり総質量400mgの錠剤を得た。

産業上の利用可能性

本発明により、血管新生阻害物質の抗腫瘍効果を予測する方法が提供された。

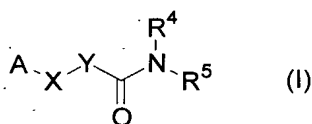
より詳細には、血管新生阻害物質の抗腫瘍効果は、腫瘍細胞の増殖および／
10 または生存に対するEGF依存性を評価し、増殖および／または生存に対するEGF依存性を指標とすることにより予測することが可能となった。

本発明に係る方法は、患者に血管新生阻害物質を投与することなく、抗腫瘍効果を予測することが可能となるため、より抗腫瘍効果を期待できる患者を選択することができ、患者のQOLに貢献することが可能となった。

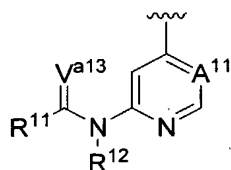
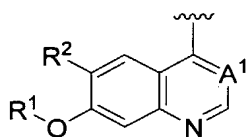
15 また、本発明により、VEGFレセプターキナーゼ阻害物質とEGF阻害物質とを組み合わせる医薬組成物および／またはキットが提供され、癌の治療に用いることが可能となった。

請求の範囲

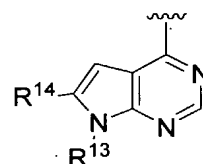
1. 血管新生阻害物質の抗腫瘍効果を予測する方法であって、
腫瘍細胞の増殖および／または生存に対する EGF 依存性を評価する工程と、
- 5 評価された EGF 依存性を指標として、癌患者が血管新生阻害物質に対して高感受性であるか否かを判断する工程と、
を含む、前記方法。
2. 腫瘍細胞が癌患者から採取されたものである、請求項 1 に記載の方法。
3. EGF 依存性の評価が、TGF- α 、HB-EGF、EGF、Epiregulin および EGF レセプターからなる群から選択される少なくとも一つの発現量を指標に行うものである、請求項 1 に記載の方法。
- 10 4. EGF 依存性の評価が、EGF レセプターのリン酸化の程度を指標に行うものである、請求項 1 に記載の方法。
5. EGF レセプターのリン酸化の測定が、免疫化学的方法により行うものである、請求項 4 に記載の方法。
- 15 6. 免疫化学的方法が、ウェスタンブロットである、請求項 5 に記載の方法。
7. 血管新生阻害物質が、VEGF レセプターキナーゼ阻害物質である、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の方法。
8. VEGF レセプターキナーゼ阻害物質が、
一般式 (I)
- 20



[式 (I) 中、A は、式



または



- (式中、R¹は、式-V¹-V²-V³。(式中、V¹は置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキレン基を意味する；V²は、単結合、酸素原子、硫黄原子、

カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式 $-\text{CONR}^6-$ で表される基、式 $-\text{SO}_2\text{NR}^6-$ で表される基、式 $-\text{NR}^6\text{SO}_2-$ で表される基、式 $-\text{NR}^6\text{CO}-$ で表される基または式 $-\text{NR}^6-$ で表される基を意味する（式中、 R^6 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基または置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基を意味する。）； V^3 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。）で表される基を意味する；

R^2 は、シアノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基または式 $-\text{CONV}^{a11}\text{V}^{a12}$ （式中、 V^{a11} は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する； V^{a12} は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基または置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルコキシ基を意味する。）で表される基を意味する； A^1 は、置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する； R^{11} は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。）で表される基を意味する；

ルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基または置換基を有していてもよいモノ- C_{1-6} アルキルアミノ基を意味する；

R^{12} は、水素原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を意味する；

V^{a13} は、酸素原子または硫黄原子を意味する；

A^{11} は、置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する；

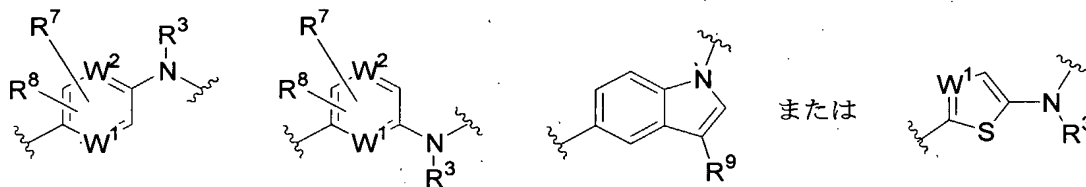
10 R^{13} は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基または置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基を意味する；

R^{14} は、式- $V^{a14}-V^{a15}$ （式中、 V^{a14} は、単結合またはカルボニル基を意味する； V^{a15} は、水素原子、水酸基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、アミノ基、置換基を有していてもよいモノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、置換基を有していてもよいジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、ホルミル基、カルボキシ基または置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基を意味する。）で表される基を意味する。）で表される基を意味する；

15 R^{14} は、式- $V^{a14}-V^{a15}$ （式中、 V^{a14} は、単結合またはカルボニル基を意味する； V^{a15} は、水素原子、水酸基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、アミノ基、置換基を有していてもよいモノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、置換基を有していてもよいジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、ホルミル基、カルボキシ基または置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基を意味する。）で表される基を意味する。）で表される基を意味する；

X は、酸素原子または硫黄原子を意味する；

Y は、式



（式中、 R^3 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、

置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アシル基または置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基を意味する；

- 5 R^7 および R^8 は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、ホルミル基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アシル基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基または式 $-CONV^{d1}V^{d2}$ （式中、 V^{d1} および V^{d2} は、それぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を意味する。）で表される基を意味する；

R^9 は、水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を意味する；

- 15 W^1 および W^2 は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。）で表される基を意味する；

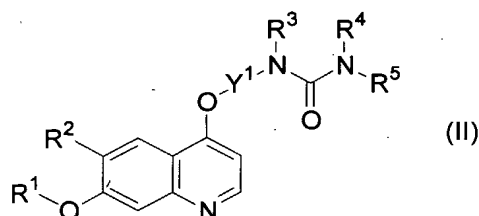
R^4 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アシル基または置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基を意味する；

- 20 R^5 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する]

で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項7に記載の方法。

9. VEGF レセプターキナーゼ阻害物質が、

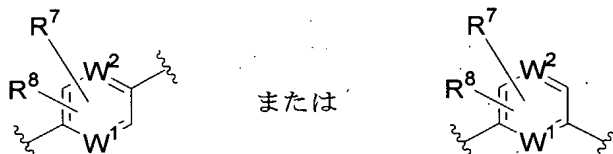
一般式 (II)



[式 (II) 中、 R^1 は、式 $-V^1-V^2-V^3$ (式中、 V^1 は、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を意味する； V^2 は、単結合、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式 $-CONR^6-$ で表される基、式 $-SO_2NR^6-$ で表される基、式 $-NR^6SO_2-$ で表される基、式 $-NR^6CO-$ で表される基または式 $-NR^6-$ で表される基を意味する (式中、 R^6 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基または置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基を意味する。))； V^3 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。) で表される基を意味する；

R^2 は、シアノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基または式 $-CONV^{a11}V^{a12}$ (式中、 V^{a11} は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する； V^{a12} は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、

置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基または置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルコキシ基を意味する。)で表される基を意味する；
 5 Y^1 は、式



(式中、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、ホルミル基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アシル基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基または式 $-CONV^{d1}V^{d2}$ (式中、 V^{d1} および V^{d2} は、それぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表される基を意味する；

15 W^1 および W^2 は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。)で表される基を意味する；

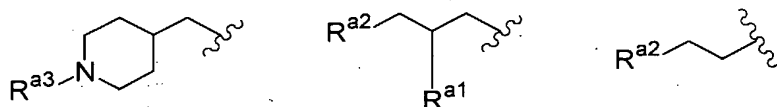
R^3 および R^4 は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アシル基または置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基を意味する；

R^5 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ

環式基を意味する]で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項7に記載の方法。

10. R^1 が C_{1-6} アルキル基(ただし、 R^1 は C_{1-6} アルキル基を有していてもよい3~10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基およびジ- C_{1-6} アルキルアミノ基からなる群から選ばれる少なくとも一つの置換基を有していてもよい)である、請求項9に記載の方法。

11. R^1 がメチル基または式



(式中、 R^{a3} はメチル基を意味する； R^{a1} は水素原子または水酸基を意味する； R^{a2} は、メトキシ基、エトキシ基、1-ピロリジニル基、1-ピペリジニル基、4-モルホリニル基、ジメチルアミノ基またはジエチルアミノ基を意味する。)のいずれかで表される基である、請求項9に記載の方法。

12. R^1 がメチル基または2-メトキシエチル基である、請求項9に記載の方法。

13. R^2 がシアノ基または式 $-CONV^{a11}V^{a12}$ (式中、 V^{a11} は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5~10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3~10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する； V^{a12} は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5~10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3~10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基または置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルコキシ基を意味す

る。)で表される基である、請求項9に記載の方法。

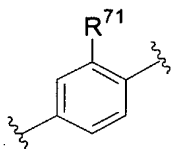
14. R^2 がシアノ基または式 $-\text{CONHV}^{a16}$ (式中、 V^{a16} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基または C_{3-8} シクロアルコキシ基を意味する。ただし、 V^{a16} は、ハロゲン原子、シア

5 ノ基、水酸基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群から選ばれる少なくとも一つの置換基を有していてもよい。)で表される基である、請求項9に記載の方法。

15. R^2 が式 $-\text{CONHV}^{a17}$ (式中、 V^{a17} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基を意味する。)で表される基である、請求項9
10 に記載の方法。

16. R^2 が式 $-\text{CONHV}^{a18}$ (式中、 V^{a18} は、水素原子、メチル基またはメトキシ基を意味する。)で表される基である、請求項9に記載の方法。

17. Y^1 が式



15 (式中、 R^{71} は、水素原子またはハロゲン原子を意味する。)で表される基である、請求項9に記載の方法。

18. R^3 および R^4 が水素原子である、請求項9に記載の方法。

19. R^5 が水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基または C_{6-10} アリール基 (ただし、 R^5 は、ハロゲン原子およびメタンスルホニル基か

20 らなる群から選ばれる少なくとも一つの置換基を有していてもよい)である、請求項9に記載の方法。

20. R^5 がメチル基、エチル基またはシクロプロピル基である、請求項9に記載の方法。

21. VEGF レセプターキナーゼ阻害物質が、

25 $\text{N}-(4-(6-\text{シアノ}-7-(2-\text{メトキシエトキシ})-4-\text{キノリル})\text{オキシ}-2-\text{フルオロフェニル})-\text{N}'-(4-\text{フルオロフェニル})\text{ウレア}$ 、
 $\text{N}-(2-\text{クロロ}-4-((6-\text{シアノ}-7-((1-\text{メチル}-4-\text{ピペリ$

ジル) メトキシ) - 4 - キノリル) オキシ) フェニル) - N' - シクロプロ
ピルウレア、

N - (4 - ((6 - シアノ - 7 - (((2 R) - 3 - (ジエチルアミノ) -
2 - ヒドロキシプロピル) オキシ) - 4 - キノリル) オキシ) フェニル) -
5 N' - (4 - フルオロフェニル) ウレア、

N - (4 - ((6 - シアノ - 7 - (((2 R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (1
- ピロリジソ) プロピル) オキシ) - 4 - キノリル) オキシ) フェニル) -
N' - (4 - フルオロフェニル) ウレア、

4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェ
10 ノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェ
ノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - シクロプロピル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミ
15 ノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカル
ボキサミド、

N 6 - (2 - メトキシエチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロ
ピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノ
リンカルボキサミド、

N 6 - (2 - フルオロエチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロ
20 ピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノ
リンカルボキサミド、

N 6 - メトキシ - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ) カ
ルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサ
ミド、

N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ) カ
25 ルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミ
ド、

N 6 - エチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ) カ
ルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミ

ド、

4-(3-フルオロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-ヒドロキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-((2S)-2,3-ジヒドロキシプロピル)オキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(メチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(エチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メトキシ-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-エトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

4-(4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N-(2-フルオロ-4-((6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-シクロプロピルウレア、

N6-(2-ヒドロキシエチル)-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(1-プロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(cis-2-フルオロ-シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カル

ボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

5 4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - (2 - (4 - モルホリノ) エトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - (3 - クロロ - 4 - (2 - フルオロエチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

10 N 6 - ((2 R) テトラヒドロ - 2 - フラニルメチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - (3 - フルオロ - 4 - (エチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

15 4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - ((2 R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (1 - ピロリジノ) プロポキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - ((2 R) - 3 - ジエチルアミノ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

20 N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - ((2 R) - 3 - ジエチルアミノ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - ((2 R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (1 - ピロリジノ) プロポキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

25 N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - ((2 R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (1 - ピロリジノ) プロポキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((1-メチル-4-ピペリジル)メトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

5 N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((1-メチル-4-ピペリジル)メトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-シクロプロピルウレア、

10 N-(4-(6-シアノ-7-(3-(4-モルホリノ)プロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(3-(メチルスルホニル)フェニル)ウレア、

4-(4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

15 4-(3-フルオロ-4-((2-フルオロエチルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N 6-(2-エトキシエチル)-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

20 4-(4-(3-エチルウレイド)-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリック アシッド (2-シアノエチル) アミド

および

25 N-(4-(6-(2-シアノエチル)カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-シクロプロピルウレア

からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 7 に記載の方法。

2 2. VEGF レセプターキナーゼ阻害物質が、

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェ

ノキシ) - 7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(エチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

5 N6-メトキシ-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(メチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

および

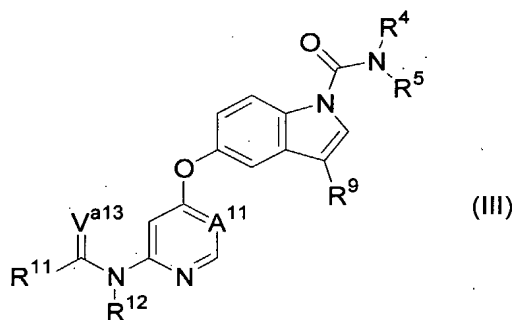
10 N6-メトキシ-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項7に記載の方法。

15 23. VEGF レセプターキナーゼ阻害物質が、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項7に記載の方法。

20 24. VEGF レセプターキナーゼ阻害物質が、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドのメタンスルホン酸塩である、請求項7に記載の方法。

25. VEGF レセプターキナーゼ阻害物質が、
一般式 (III)



[式 (III) 中、R¹¹は、水素原子、置換基を有していてもよいC₁₋₆アル

キル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基または置換基を有していてもよいモノ- C_{1-6} アルキルアミノ基を意味する；

R^{12} は、水素原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を意味する；

V^{a13} は、酸素原子または硫黄原子を意味する；

A^{11} は、置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する；

R^4 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アシル基または置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基を意味する；

R^5 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する；

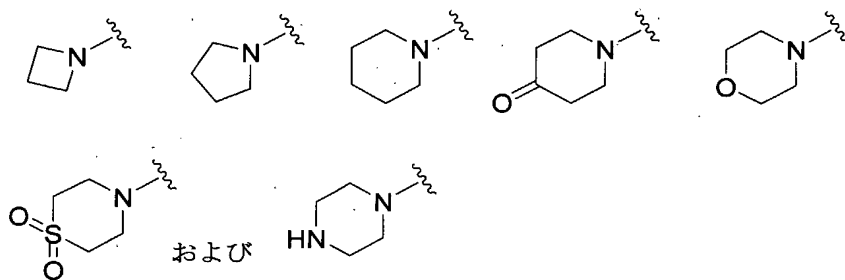
R^9 は、水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を意味する]

で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項7に記載の方法。

26. R^{11} が置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基または置換基を有していてもよいモノ- C_{1-6} アルキルアミノ基である、請求項25に記載の方法。

27. R^{11} が以下の置換基群から選ばれる少なくとも一つの置換基を有してい

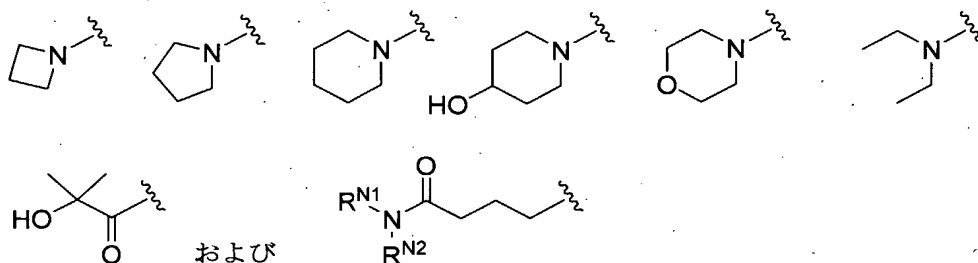
てもよい式



で表される基からなる群から選ばれるいずれか1の基である、請求項25に記載の方法。

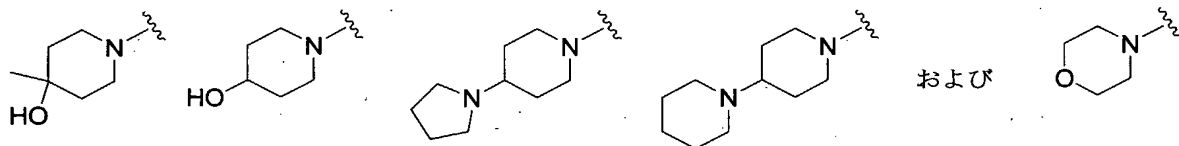
5 [置換基群]

水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、式



で表される基（式中、 R^{N1} および R^{N2} はそれぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を意味する。）

10 28. R^{11} が式



で表される基からなる群から選ばれるいずれか1の基である、請求項25に記載の方法。

15 29. R^{12} が水素原子である、請求項25に記載の方法。

30. V^{a13} が酸素原子である、請求項25に記載の方法。

31. A^{11} が炭素原子である、請求項25に記載の方法。

32. R^4 が水素原子である、請求項25に記載の方法。

33. R^5 が C_{1-6} アルキル基または C_{3-8} シクロアルキル基である、請求項2

5に記載の方法。

34. R⁵がメチル基である、請求項25に記載の方法。

35. R⁹が水素原子である、請求項25に記載の方法。

36. VEGF レセプターキナーゼ阻害物質が、

5 5-(2-(((4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル) カルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

N1-メチル-5-(2-((4-ヒドロキシピペリジノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

10 N1-メチル-5-(2-(((4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) カルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド、

15 N1-メチル-5-(2-(((4-(ピペリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) カルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド

および

N4-(4-(1-(メチルアミノ) カルボニル-1H-5-インドリル) オキシ-2-ピリジル)-4-モルホリンカルボキサミド

20 からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項7に記載の方法。

37. VEGF レセプターキナーゼ阻害物質が、

(1) N-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-6-メトキシ-7-[2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) エトキシ] キナゾリン-4-アミン、

25 (2) N-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-6-メトキシ-7-[(1-メチルピペリジン-4-イル) メトキシ] キナゾリン-4-アミン、

(3) 3-[(2, 4-ジメチルピロール-5-イル) メチレン]-2-インドリノン、

(4) (Z)-3-[(2, 4-ジメチル-5-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-1H-ピロール-3-イル)-プロピオニック

アシッド、

(5) 5-(5-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-2, 4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボキシリック アシッド (2-ジエチルアミノエチル) アミド、

5 (6) N, N-ジメチルグリシン 3-{5, 6, 7, 13-テトラヒドロ-9-[(1-メチルエトキシ) メチル]-5-オキソ-12H-インデノ (2, 1-a) ピロロ (3, 4-c) カルバゾール-12-イル} プロピルエステル、

(7) 3-(4-ブromo-2, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-5-[3-(4-ピロリジン-1-イル-ブチル)-ウレイド]-イソチアゾール-4-カルボキシリック アシッド アミド、

10

(8) N-{2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル}-N'-プロピルウレア、

(9) 1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル) フタラジン、

(10) N-{2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル}-N'-(5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレア、

15

(11) 4-[(4-フルオロ-2-メチルインドール-5-イル) オキシ]-6-メトキシ-7-[3-(ピロリジン-1-イル) プロボキシ] キナゾリン、

(12) 6-[2-(メチルカルバモイル) フェニルスルファニル]-3-E-[2-(ピリジン-2-イル) エテニル] インダゾール、

20

(13) 5-((Z) - (5-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3H-インドール-3-イリデン) メチル)-N-((2S) -2-ヒドロキシ-3-モルホリン-4-イルプロピル)-2, 4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボキサミド、

(14) 3-((キノリン-4-イルメチル) アミノ)-N-(4-(トリフルオロメトキシ) フェニル) チオフェン-2-カルボキサミド、

25

(15) 6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-メチル-2-フェニルアミノ-8H-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-7-オン、

(16) 2-((1, 6-ジヒドロ-6-オキソ-ピリジン-3-イルメチル) アミノ)-N-(3-(トリフルオロメチル) フェニル)-3-ピリジン-カルボキサミド、

(17) 4-(4-(4-クロロフェニルアミノ)-フロ[2, 3-d]ピリダジン-7-イルオキシメチル)-ピリジン-2-カルボキシリック アシッド メチルアミド、

5 (18) N-(3-トリフルオロメチル-4-クロロフェニル)-N'-(4-(2-メチルカルバモイルピリジン-4-イル) オキシフェニル) ウレア、

(19) 4-アミノ-5-フルオロ-3-(6-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-1H-キノリン-2-オン、

10 (20) 4-(4-(1-アミノ-1-メチル-エチル)-フェニル)-2-(4-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-フェニルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

(21) [6-[4-[(4-エチルピペラジン-1-イル) メチル] フェニル]-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル]-((R)-1-フェニルエチル) アミン、

15 (22) 9-(1-メチルエトキシ) メチル-12-(3-ヒドロキシプロピル)-6H, 7H, 13H-インデノ[2, 1-a]ピロロ[3, 4-c]カルバゾール-5-オン、

(23) N-(2, 4-ジフルオロフェニル)-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)-オキシ]-2-フルオロフェニル} ウレア、

20 (24) N-[4-(3-アミノ-1H-インダゾール-4-イル) フェニル]-N'-(2-フルオロ-5-メチルフェニル) ウレア、

(25) 2-メチル-6-[2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-チエノ[3, 2-b]ピリジン-7-イルオキシ]-ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシリック アシッド メチルアミド、

25 (26) (R)-1-(4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチルピロロ[1, 2-f][1, 2, 4]トリアジン-6-イルオキシ)プロパン-2-オール、

(27) (S)-((R)-1-(4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチルピロロ[1, 2-f][1, 2, 4]トリアジン-6-イルオキシ)プロパン-2-オール) 2-アミノプロ

パノエート

(28) 3-[(4-モルホリン-4-イル-フェニルアミノ)-メチレン]-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン

5 (29) 5-[[4-[(2, 3-ジメチル-2H-インダゾール-6-イル)メチルアミノ]ピリミジン-2-イル]アミノ]-2-メチルベンゼンスルホンアミド

(30) (3Z)-3-[6-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)キノリン-2(1H)-イリデン]-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

10 および

(31) 2-((2-((4-(4-(4-(tert-ブチル)アニリノ)フェノキシ)-6-メトキシ-7-キノリル)オキシ)エチル)アミノ)-1-エタノール

15 からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項7に記載の方法。

38. 血管新生阻害物質が、抗 VEGF レセプター抗体である、請求項1~6のいずれか一項に記載の方法。

39. 抗 VEGF レセプター抗体が、2C3 antibody、IMC-1121b、IMC-18F1、IMC-1C11 および IMC-2C6 からなる群から選択される少なくとも一つの抗体である、請求項38に記載の方法。

40. 血管新生阻害物質が、抗 VEGF 抗体である、請求項1~6のいずれか一項に記載の方法。

41. 抗 VEGF 抗体が、ベバシズマブである、請求項40に記載の方法。

25 42. 血管新生阻害物質が、PI88、AVE-0005、EG-3306、RPI-4610、NM-3、VGA-1155、VEGF trap および pegaptanib sodium からなる群から選択される少なくとも一つである、請求項1~6のいずれか一項に記載の方法。

43. 血管新生阻害物質が、FGF レセプターキナーゼ阻害物質、PDGF レセプターキナーゼ阻害物質、EGF レセプターキナーゼ阻害物質、抗 FGF レセプター抗体、抗 PDGF レセプター抗体、抗 EGF レセプター抗体、抗 FGF 抗体、抗 PDGF

抗体および抗 EGF 抗体からなる群から選択される少なくとも一つである、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の方法。

4 4. FGF レセプターキナーゼ阻害物質が、

(1) 1-[2-アミノ-6-(3,5-ジメトキシフェニル)-ピリド(2,3-d)ピリミジン-7-イル]-3-tert-ブチルウレア、

(2) 1-tert-ブチル-3-[2-(4-ジエチルアミノ)ブチルアミノ-6-(3,5-ジメトキシフェニル)-ピリド(2,3-d)ピリミジン-7-イル]ウレア、

(3) (S)-(R)-1-(4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチルピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ)プロパン-2-オール)2-アミノプロパノエート、

(4) 4-[4-[N-(4-ニトロフェニル)カルバモイル]-1-ピペラジニル]-6,7-ジメトキシキナゾリン、

(5) 4-アミノ-5-フルオロ-3-(6-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-1H-キノリン-2-オン、

(6) 2-((2-((4-(4-(4-(tert-ブチル)アニリノ)フェノキシ)-6-メトキシ-7-キノリル)オキシ)エチル)アミノ)-1-エタノール

および

(7) (Z)-3-[(2,4-ジメチル-5-(2-オキソ-1,2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-1H-ピロール-3-イル)-プロピオニックアシッド

からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 4 3 に記載の方法。

4 5. PDGF レセプターキナーゼ阻害物質が、

(1) 4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-[4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル]ベ

ンゼンアミド、

(2) 6-[2-(メチルカルバモイル)フェニルスルファニル]-3-E
-[2-(ピリジン-2-イル)エテニル]インダゾール、

(3) 1-{2-[5-(2-メトキシ-エトキシ)-ベンゾイミダゾール
5 -1-イル]-キノリン-8-イル}-ピペリジン-4-イルアミン、

(4) 4-[4-[N-(4-ニトロフェニル)カルバモイル]-1-ピペ
ラジニル]-6, 7-ジメトキシキナゾリン、

(5) 4-アミノ-5-フルオロ-3-(6-(4-メチル-ピペラジン-
1-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-キノリン-2-
10 オン、

(6) (4-tert-ブチルフェニル){4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キ
ノリル)オキシ]フェニル}メタンオン、

(7) 5-メチル-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-イ
ソキサゾールカルボキサミド、

(8) trans-4-[(6, 7-ジメトキシキノキサリン-2-イル)アミノ]
15 シクロヘキサノール、

(9) (Z)-3-[(2, 4-ジメチル-5-(2-オキソ-1, 2-ジヒ
ドロインドール-3-イリデンメチル)-1H-ピロール-3-イル)-プ
ロピオニック アシッド、

(10) 5-(5-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロインドール-
3-イリデンメチル)-2, 4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボキ
シリック アシッド (2-ジエチルアミノエチル) アミド、

(11) 1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラ
ジン

25 および

(12) N-[4-(3-アミノ-1H-インダゾール-4-イル)フェニ
ル]-N'-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)ウレア

からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的
に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項43に記載の方法。

4 6. EGF レセプターキナーゼ阻害物質が、

(1) 4-(3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-7-メトキシ-6-(3-(4-モルホリノ)プロポキシ)キナゾリン、

(2) 4-(3-エチニルフェニルアミノ)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)-キナゾリン、

(3) N-[3-クロロ-4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]フェニル]-6-[5-[[[2-(メチルスルホニル)エチル]アミノ]メチル]フラン-2-イル]キナゾリン-4-アミン、

(4) N-[4-[N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-[3-(4-モルホリニル)プロポキシ]キナゾリン-6-イル]アクリルアミド、

(5) (2E)-N-[4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-3-シアノ-7-エトキシ-6-キノリニル]-4-(ジメチルアミノ)-2-ブテンアミド、

(6) [6-[4-[(4-エチルピペラジン-1-イル)メチル]フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-(R)-1-フェニルエチル)アミン、

および

(7) (E)-N-{4-[3-クロロ-4-(2-ピリジニルメトキシ)アニリノ]-3-シアノ-7-エトキシ-6-キノリニル}-4-(ジメチルアミノ)-2-ブテンアミド

からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 4 3 に記載の方法。

4 7. EGF レセプターキナーゼ阻害物質が、

4-(3-エチニルフェニルアミノ)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)-キナゾリン、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 4 3 に記載の方法。

4 8. 抗 EGF レセプター抗体が、セツキシマブ、panitumumab、matuzumab、nimotuzumab、IMC-11F8 および MDX-447 からなる群から選択される少なくとも一つの抗体である、請求項 4 3 に記載の方法。

49. 請求項1～48のいずれか一項に記載の方法において使用するためのキットであって、

抗TGF- α 抗体、抗HB-EGF抗体、抗EGF抗体、抗Epireregulin抗体、抗EGFレセプター抗体、抗リン酸化EGFレセプター抗体および抗リン酸化抗体からなる群から選択される少なくとも一つを含む、前記キット。

50. 請求項1～48のいずれか一項に記載の方法において使用するためのキットであって、

抗EGFレセプター抗体および／または抗リン酸化EGFレセプター抗体を含む、前記キット。

10 51. 請求項1～48のいずれか一項に記載の方法において使用するためのキットであって、

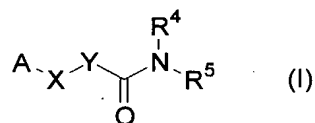
TGF- α 遺伝子、HB-EGF遺伝子、EGF遺伝子、Epireregulin遺伝子およびEGFレセプター遺伝子からなる群から選択される少なくとも一つの遺伝子の転写産物であるRNAの少なくとも一部に相補的な配列を含むポリヌクレオチドを含む、前記キット。

52. 請求項1～48のいずれか一項に記載の方法において使用するためのキットであって、

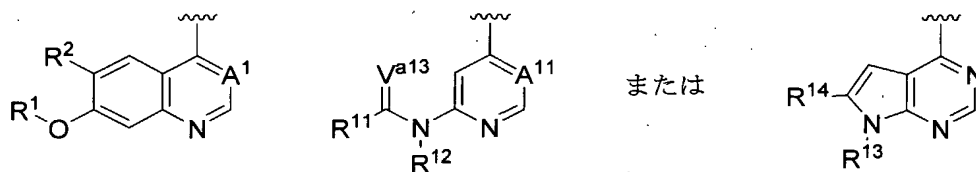
EGFレセプター遺伝子の転写産物であるRNAの少なくとも一部に相補的な配列を含むポリヌクレオチドを含む、前記キット。

20 53. VEGFレセプターキナーゼ阻害物質とEGF阻害活性を有する物質とを組み合わせる医薬組成物であって、

前記VEGFレセプターキナーゼ阻害物質が、
一般式(I)



25 [式(I)中、Aは、式



(式中、 R^1 は、式 $-V^1-V^2-V^3$ (式中、 V^1 は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を意味する； V^2 は、単結合、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式 $-CONR^6-$ で表される基、式 $-SO_2NR^6-$ で表される基、式 $-NR^6SO_2-$ で表される基、式 $-NR^6CO-$ で表される基または式 $-NR^6-$ で表される基を意味する

(式中、 R^6 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基または置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基を意味する。)； V^3 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。)で表される基を意味する；

R^2 は、シアノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基または式 $-CONV^{a11}V^{a12}$ (式中、 V^{a11} は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する； V^{a12} は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸

基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基または置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルコキシ基を意味する。)で表される基を意味する;

A^1 は、置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する;

R^{11} は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を

5 有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5~10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3~10員非芳香族ヘテロ環式基または置換基を有していてもよいモノ- C_{1-6} アルキルアミノ基を
10 意味する;

R^{12} は、水素原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を意味する;

V^{a13} は、酸素原子または硫黄原子を意味する;

A^{11} は、置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する;

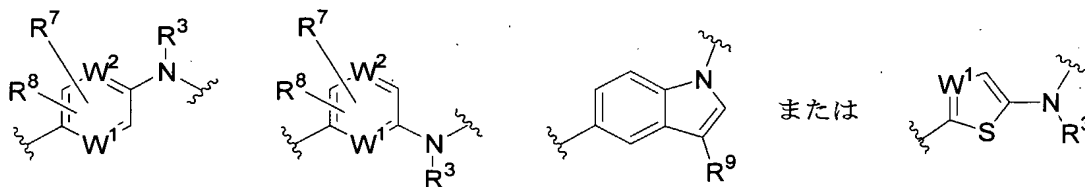
15 R^{13} は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基または置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基を意味する;

R^{14} は、式- V^{a14} - V^{a15} (式中、 V^{a14} は、単結合またはカルボニル基を意味する; V^{a15} は、水素原子、水酸基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有

20 有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5~10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3~10員非芳香族ヘテロ環式基、アミノ基、置換基を有していてもよいモノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、置換基を有していてもよいジ- C_{1-6} アルキル
25 アミノ基、ホルミル基、カルボキシ基または置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基を意味する。)で表される基を意味する。)で表される基を意味する;

Xは、酸素原子または硫黄原子を意味する;

Yは、式



(式中、 R^3 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アシル基または置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基を意味する；

R^7 および R^8 は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、ホルミル基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アシル基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基または式 $-CONV^{d1}V^{d2}$ (式中、 V^{d1} および V^{d2} は、それぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を意味する。) で表される基を意味する；

R^9 は、水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を意味する；

W^1 および W^2 は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。) で表される基を意味する；

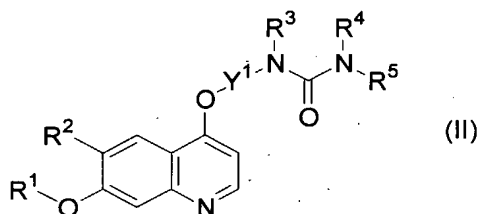
R^4 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アシル基または置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基を意味する；

R^5 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を

有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する]

で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、前記医薬組成物。

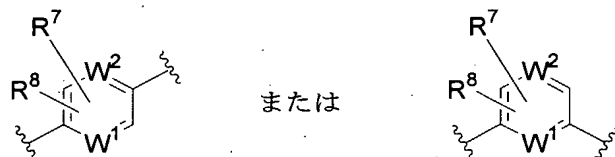
5 4. VEGF レセプターキナーゼ阻害物質が、
一般式 (II)



[式 (II) 中、 R^1 は、式 $-V^1-V^2-V^3$ (式中、 V^1 は、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を意味する； V^2 は、単結合、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式 $-CONR^6-$ で表される基、式 $-SO_2NR^6-$ で表される基、式 $-NR^6SO_2-$ で表される基、式 $-NR^6CO-$ で表される基または式 $-NR^6-$ で表される基を意味する (式中、 R^6 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基または置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基を意味する。))； V^3 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。) で表される基を意味する；

R^2 は、シアノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基または式 $-CONV^{a11}V^{a12}$ (式中、 V^{a11} は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい

C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、
 置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有
 していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する； V^{a12} は、水
 素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有してい
 てもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、
 置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していても
 よい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリ
 ール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸
 基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基または置換基を有してい
 てもよい C_{3-8} シクロアルコキシ基を意味する。)で表される基を意味する；
 Y^1 は、式



(式中、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シ
 アノ基、ニトロ基、アミノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、
 置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していても
 よい C_{1-6} アルコキシ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、
 ホルミル基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アシル基、置換基を有してい
 てもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基または式 $-CONV^{d1}V^{d2}$ (式中、
 V^{d1} および V^{d2} は、それぞれ独立して水素原子または置換基を有してい
 てもよい C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表される基を意味する；

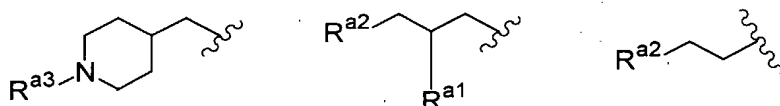
W^1 および W^2 は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子ま
 たは窒素原子を意味する。)で表される基を意味する；

R^3 および R^4 は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい
 C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基
 を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8}
 シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アシル基または置換基
 を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基を意味する；

R^5 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する]で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項53に記載の医薬組成物。

55. R^1 が C_{1-6} アルキル基(ただし、 R^1 は C_{1-6} アルキル基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基およびジ- C_{1-6} アルキルアミノ基からなる群から選ばれる少なくとも一つの置換基を有していてもよい)である、請求項54に記載の医薬組成物。

56. R^1 がメチル基または式



(式中、 R^{a3} はメチル基を意味する； R^{a1} は水素原子または水酸基を意味する； R^{a2} は、メトキシ基、エトキシ基、1-ピロリジニル基、1-ピペリジニル基、4-モルホリニル基、ジメチルアミノ基またはジエチルアミノ基を意味する。)のいずれかで表される基である、請求項54に記載の医薬組成物。

57. R^1 がメチル基または2-メトキシエチル基である、請求項54に記載の医薬組成物。

58. R^2 がシアノ基または式-CONV^{a11}V^{a12}(式中、V^{a11}は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する；V^{a12}は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル

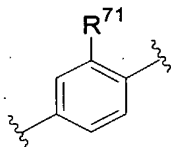
基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基または置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルコキシ基を意味する。)で表される基である、請求項54に記載の医薬組成物。

59. R^2 がシアノ基または式 $-CONHV^{a16}$ (式中、 V^{a16} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基または C_{3-8} シクロアルコキシ基を意味する。ただし、 V^{a16} は、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群から選ばれる少なくとも一つの置換基を有していてもよい。)で表される基である、請求項54に記載の医薬組成物。

60. R^2 が式 $-CONHV^{a17}$ (式中、 V^{a17} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基を意味する。)で表される基である、請求項54に記載の医薬組成物。

61. R^2 が式 $-CONHV^{a18}$ (式中、 V^{a18} は、水素原子、メチル基またはメトキシ基を意味する。)で表される基である、請求項54に記載の医薬組成物。

62. Y^1 が式



(式中、 R^{71} は、水素原子またはハロゲン原子を意味する。)で表される基である、請求項54に記載の医薬組成物。

63. R^3 および R^4 が水素原子である、請求項54に記載の医薬組成物。

64. R^5 が水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基または C_{6-10} アリール基 (ただし、 R^5 は、ハロゲン原子およびメタンスルホニル基からなる群から選ばれる少なくとも一つの置換基を有していてもよい)である、

請求項 5 4 に記載の医薬組成物。

6 5. R^5 がメチル基、エチル基またはシクロプロピル基である、請求項 5 4 に記載の医薬組成物。

6 6. VEGF レセプターキナーゼ阻害物質が、

5. N- (4- (6-シアノ-7- (2-メトキシエトキシ) -4-キノリル) オキシ-2-フルオロフェニル) -N' - (4-フルオロフェニル) ウレア、
N- (2-クロロ-4- ((6-シアノ-7- ((1-メチル-4-ピペリジル) メトキシ) -4-キノリル) オキシ) フェニル) -N' -シクロプロピルウレア、
10. N- (4- ((6-シアノ-7- (((2R) -3- (ジエチルアミノ) -2-ヒドロキシプロピル) オキシ) -4-キノリル) オキシ) フェニル) -N' - (4-フルオロフェニル) ウレア、
N- (4- ((6-シアノ-7- (((2R) -2-ヒドロキシ-3- (1-ピロリジノ) プロピル) オキシ) -4-キノリル) オキシ) フェニル) -N' - (4-フルオロフェニル) ウレア、
15. 4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、
4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7- (2-メトキシエトキシ) -6-キノリンカルボキサミド、
20. N6-シクロプロピル-4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、
N6- (2-メトキシエチル) -4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、
25. N6- (2-フルオロエチル) -4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、
N6-メトキシ-4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カ

ルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7-メトキシ- 6-キノリンカルボキサミド、

5 N 6-メチル- 4- (3-クロロ- 4- (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7-メトキシ- 6-キノリンカルボキサミド、

N 6-エチル- 4- (3-クロロ- 4- (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7-メトキシ- 6-キノリンカルボキサミド、

10 4- (3-フルオロ- 4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7- (2-メトキシエトキシ) - 6-キノリンカルボキサミド、

4- (3-クロロ- 4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7- (2-ヒドロキシエトキシ) - 6-キノリンカルボキサミド、

15 4- (3-クロロ- 4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7- ((2S) - 2, 3-ジヒドロキシプロピル) オキシ- 6-キノリンカルボキサミド、

4- (3-クロロ- 4- (メチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7-メトキシ- 6-キノリンカルボキサミド、

4- (3-クロロ- 4- (エチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7-メトキシ- 6-キノリンカルボキサミド、

20 N 6-メトキシ- 4- (3-クロロ- 4- (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7-メトキシ- 6-キノリンカルボキサミド、

4- (3-クロロ- 4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7- (2-エトキシエトキシ) - 6-キノリンカルボキサミド、

25 4- (4- (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノフェノキシ) - 7- (2-メトキシエトキシ) - 6-キノリンカルボキサミド、

N- (2-フルオロ- 4- ((6-カルバモイル- 7-メトキシ- 4-キノリル) オキシ) フェニル) - N' -シクロプロピルウレア、

N 6- (2-ヒドロキシエチル) - 4- (3-クロロ- 4- (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7-メトキシ- 6-キノリンカルボキサミド、

ノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(1-プロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

5 4-(3-クロロ-4-(cis-2-フルオロシクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

10 N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-(4-モルホリノ)エトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

15 4-(3-クロロ-4-(2-フルオロエチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N6-((2R)テトラヒドロ-2-フランメチル)-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

20 4-(3-フルオロ-4-(エチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

25 N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-3-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-3-ジエチルアミノ-2-ヒドロ

キシプロポキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - ((2 R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (1 - ピロリジノ) プロポキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

5 N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - ((2 R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (1 - ピロリジノ) プロポキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

10 N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - ((1 - メチル - 4 - ピペリジル) メトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - ((1 - メチル - 4 - ピペリジル) メトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

15 N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) - N' - シクロプロピルウレア、

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (3 - (4 - モルホリノ) プロポキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (3 - (メチルスルホニル) フェニル) ウレア、

20 4 - (4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - (3 - フルオロ - 4 - ((2 - フルオロエチルアミノ) カルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

25 N 6 - (2 - エトキシエチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - (4 - (3 - エチルウレイド) - 3 - フルオロフェノキシ) - 7 - メトキシキノリン - 6 - カルボキシリック アシッド (2 - シアノエチル) アミド

および

N- (4- (6- (2-シアノエチル) カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル) オキシ-2-フルオロフェニル) -N'-シクロプロピルウレア

5 からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項53に記載の医薬組成物。

67. VEGF レセプターキナーゼ阻害物質が、

4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

10 4- (3-クロロ-4- (エチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メトキシ-4- (3-クロロ-4- ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

15 4- (3-クロロ-4- (メチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドおよび

N6-メトキシ-4- (3-クロロ-4- ((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

20 からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項53に記載の医薬組成物。

68. VEGF レセプターキナーゼ阻害物質が、4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項53に記載の医薬組成物。

25 69. VEGF レセプターキナーゼ阻害物質が、4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドのメタンスルホン酸塩である、請求項53に記載の医薬組成物。

70. EGF 阻害活性を有する物質が、EGF レセプターキナーゼ阻害物質である、請求項53～69のいずれか一項に記載の医薬組成物。

7 1. EGF レセプターキナーゼ阻害物質が、

(1) 4-(3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-7-メトキシ-6-(3-(4-モルホリノ)プロポキシキナゾリン)、

(2) 4-(3-エチニルフェニルアミノ)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)-キナゾリン、

(3) N-[3-クロロ-4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]フェニル]-6-[5-[[[2-(メチルスルホニル)エチル]アミノ]メチル]フラン-2-イル]キナゾリン-4-アミン、

(4) N-[4-[N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-[3-(4-モルホリニル)プロポキシ]キナゾリン-6-イル]アクリルアミド、

(5) (2E)-N-[4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-3-シアノ-7-エトキシ-6-キノリニル]-4-(ジメチルアミノ)-2-ブテンアミド、

(6) [6-[4-[(4-エチルピペラジン-1-イル)メチル]フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-(R)-1-フェニルエチルアミン、

および

(7) (E)-N-{4-[3-クロロ-4-(2-ピリジニルメトキシ)アニリノ]-3-シアノ-7-エトキシ-6-キノリニル}-4-(ジメチルアミノ)-2-ブテンアミド

からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項70に記載の医薬組成物。

7 2. EGF レセプターキナーゼ阻害物質が、4-(3-エチニルフェニルアミノ)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)-キナゾリン、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項70に記載の医薬組成物。

7 3. EGF 阻害活性を有する物質が、抗 EGF レセプター抗体である、請求項53~69のいずれか一項に記載の医薬組成物。

7 4. 抗 EGF レセプター抗体が、セツキシマブ、panitumumab、matuzumab、nimotuzumab、IMC-11F8 および MDX-447 からなる群から選択される少なくとも一つの抗体である、請求項 7 3 に記載の医薬組成物。

7 5. 抗 EGF レセプター抗体が、セツキシマブである、請求項 7 3 に記載の医薬組成物。

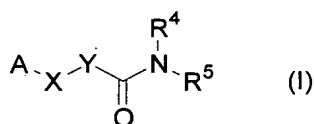
7 6. EGF 阻害活性を有する物質が、抗 EGF 抗体である、請求項 5 3 ～ 6 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

7 7. 医薬組成物が、癌治療用医薬組成物である、請求項 5 3 ～ 7 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

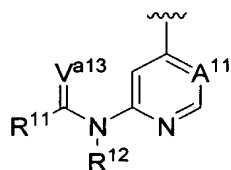
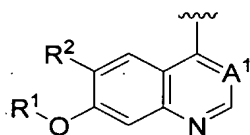
10 7 8. (a) VEGF レセプターキナーゼ阻害物質と EGF 阻害活性を有する物質とを併用することを記載した、包装容器、取扱説明書および添付文書からなる群から選択される少なくとも 1 つと、

(b) VEGF レセプターキナーゼ阻害物質を含む医薬組成物と、を含有するキットであって、

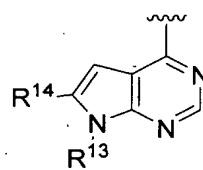
15 前記 VEGF レセプターキナーゼ阻害物質が、
一般式 (I)



[式 (I) 中、A は、式



または



20 (式中、 R^1 は、式 $-V^1-V^2-V^3$ (式中、 V^1 は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を意味する； V^2 は、単結合、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式 $-\text{CONR}^6-$ で表される基、式 $-\text{SO}_2\text{NR}^6-$ で表される基、式 $-\text{NR}^6\text{SO}_2-$ で表される基、式 $-\text{NR}^6\text{CO}-$ で表される基または式 $-\text{NR}^6-$ で表される基を意味する
25 (式中、 R^6 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基ま

たは置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基を意味する。); V^3 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5~10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3~10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。)で表される基を意味する;

R^2 は、シアノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基または式 $-CONV^{a11}V^{a12}$ (式中、 V^{a11} は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5~10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3~10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する; V^{a12} は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5~10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3~10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基または置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルコキシ基を意味する。)で表される基を意味する;

A^1 は、置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する;

R^{11} は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5~10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3~10員非芳香族ヘテロ環式基または置換基を有していてもよいモノ- C_{1-6} アルキルアミノ基を

意味する；

R^{12} は、水素原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を意味する；

V^{a13} は、酸素原子または硫黄原子を意味する；

5 A^{11} は、置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する；

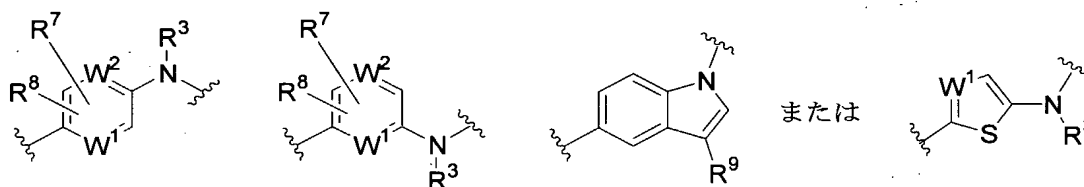
R^{13} は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基または置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基を意味する；

R^{14} は、式 $-V^{a14}-V^{a15}$ （式中、 V^{a14} は、単結合またはカルボニル基を意味する； V^{a15} は、水素原子、水酸基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、アミノ基、置換基を有していてもよいモノ-

10 C_{1-6} アルキルアミノ基、置換基を有していてもよいジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、ホルミル基、カルボキシ基または置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基を意味する。）で表される基を意味する。）で表される基を意味する；

Xは、酸素原子または硫黄原子を意味する；

20 Yは、式



（式中、 R^3 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アシル基または置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基を意味する；

25

R⁷およびR⁸は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルコキシ基、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキルチオ基、ホルミル基、置換基を有していてもよいC₂₋₇アシル基、置換基を有していてもよいC₂₋₇アルコキシカルボニル基または式-CONV^{d1}V^{d2}（式中、V^{d1}およびV^{d2}は、それぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基を意味する。）で表される基を意味する；

R⁹は、水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基を意味する；

W¹およびW²は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。）で表される基を意味する；

R⁴は、水素原子、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC₂₋₇アシル基または置換基を有していてもよいC₂₋₇アルコキシカルボニル基を意味する；

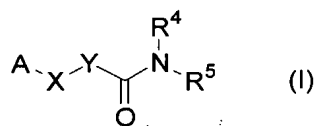
R⁵は、水素原子、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する]

で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、前記キット。

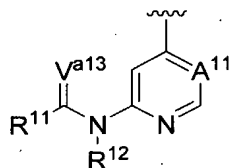
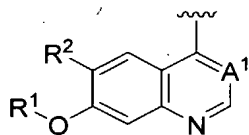
79. VEGF レセプターキナーゼ阻害物質を含んでなる製剤と、EGF 阻害活性を有する物質を含んでなる製剤とをセットにしたことを特徴とするキットであって、

前記 VEGF レセプターキナーゼ阻害物質が、

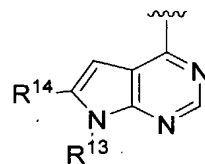
一般式 (I)



[式 (I) 中、Aは、式



または



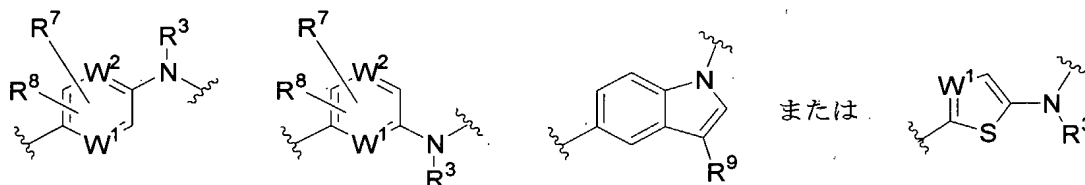
- 5 (式中、 R^1 は、式 $-\text{V}^1-\text{V}^2-\text{V}^3$ (式中、 V^1 は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を意味する； V^2 は、単結合、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式 $-\text{CONR}^6-$ で表される基、式 $-\text{SO}_2\text{NR}^6-$ で表される基、式 $-\text{NR}^6\text{SO}_2-$ で表される基、式 $-\text{NR}^6\text{CO}-$ で表される基または式 $-\text{NR}^6-$ で表される基を意味する
- 10 (式中、 R^6 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基または置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基を意味する。)； V^3 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。)で表される基を意味する；
- 15 R^2 は、シアノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基または式 $-\text{CONV}^{a11}\text{V}^{a12}$ (式中、 V^{a11} は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する； V^{a12} は、水
- 20
- 25

- 素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基または置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルコキシ基を意味する。)で表される基を意味する；
- 5 A^{11} は、置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する；
- R^{11} は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基または置換基を有していてもよいモノ- C_{1-6} アルキルアミノ基を意味する；
- 10 R^{12} は、水素原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を意味する；
- V^{a13} は、酸素原子または硫黄原子を意味する；
- A^{11} は、置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する；
- 20 R^{13} は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基または置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基を意味する；
- R^{14} は、式- $V^{a14}-V^{a15}$ (式中、 V^{a14} は、単結合またはカルボニル基を意味する； V^{a15} は、水素原子、水酸基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、アミノ基、置換基を有していてもよいモノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、置換基を有していてもよいジ- C_{1-6} アルキル
- 25

アミノ基、ホルミル基、カルボキシ基または置換基を有していてもよいC₂₋₇アルコシカルボニル基を意味する。) で表される基を意味する。) で表される基を意味する；

Xは、酸素原子または硫黄原子を意味する；

5 Yは、式



(式中、R³は、水素原子、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC₂₋₇アシル基または置換基を有していてもよいC₂₋₇アルコシカルボニル基を意味する；

R⁷およびR⁸は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルコキシ基、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキルチオ基、ホルミル基、置換基を有していてもよいC₂₋₇アシル基、置換基を有していてもよいC₂₋₇アルコシカルボニル基または式-CONV^{d1}V^{d2} (式中、V^{d1}およびV^{d2}は、それぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基を意味する。) で表される基を意味する；

R⁹は、水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基を意味する；

W¹およびW²は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。) で表される基を意味する；

R⁴は、水素原子、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、置換基を

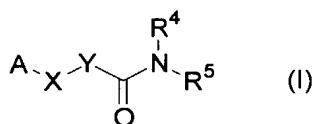
有していてもよい C_{2-7} アシル基または置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基を意味する；

R^5 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する]

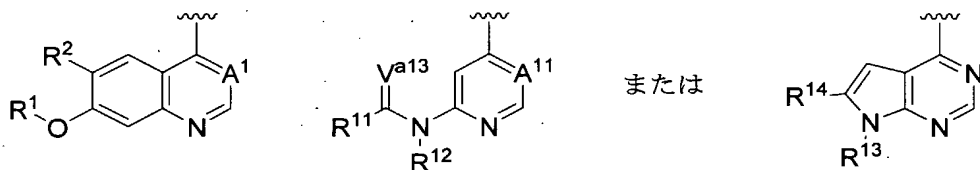
で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、前記キット。

80. EGF 阻害活性を有する物質と併用投与するための、VEGF レセプターキナーゼ阻害物質を含む医薬組成物であって、

前記 VEGF レセプターキナーゼ阻害物質が、
一般式 (I)



[式 (I) 中、Aは、式



(式中、 R^1 は、式 $-V^1-V^2-V^3$ (式中、 V^1 は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を意味する； V^2 は、単結合、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式 $-CONR^6-$ で表される基、式 $-SO_2NR^6-$ で表される基、式 $-NR^6SO_2-$ で表される基、式 $-NR^6CO-$ で表される基または式 $-NR^6-$ で表される基を意味する (式中、 R^6 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基または置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基を意味する。))； V^3 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有し

ていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。) で表される基を意味する；

R^2 は、シアノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、カルボキシル基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基または式 $-\text{CONV}^{a11}\text{V}^{a12}$ (式中、 V^{a11} は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、

置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する； V^{a12} は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基または置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルコキシ基を意味する。) で表される基を意味する；

A^1 は、置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する；
 R^{11} は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基または置換基を有していてもよいモノ- C_{1-6} アルキルアミノ基を意味する；

R^{12} は、水素原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を意味する；

する；

V^{a13} は、酸素原子または硫黄原子を意味する；

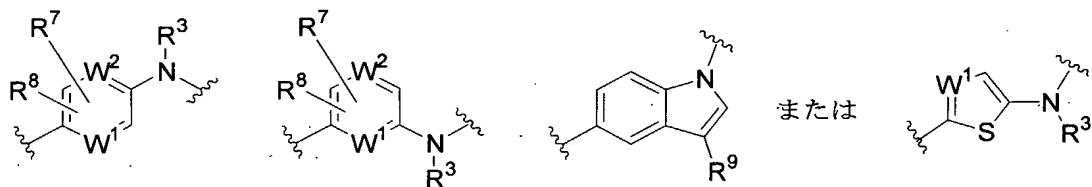
A^{11} は、置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する；

R^{13} は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基または置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基を意味する；

R^{14} は、式 $-V^{a14}-V^{a15}$ （式中、 V^{a14} は、単結合またはカルボニル基を意味する； V^{a15} は、水素原子、水酸基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、アミノ基、置換基を有していてもよいモノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、置換基を有していてもよいジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、ホルミル基、カルボキシ基または置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基を意味する。）で表される基を意味する。）で表される基を意味する；

Xは、酸素原子または硫黄原子を意味する；

Yは、式



（式中、 R^3 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アシル基または置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基を意味する；

R^7 および R^8 は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基

を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、ホルミル基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アシル基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基または式 $-CONV^{d1}V^{d2}$ （式中、 V^{d1} および V^{d2} は、それぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を意味する。）で表される基を意味する；

5 R^9 は、水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を意味する；

W^1 および W^2 は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。）で表される基を意味する；

10 R^4 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アシル基または置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基を意味する；

15 R^5 は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する]

20 で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、前記医薬組成物。

図 1

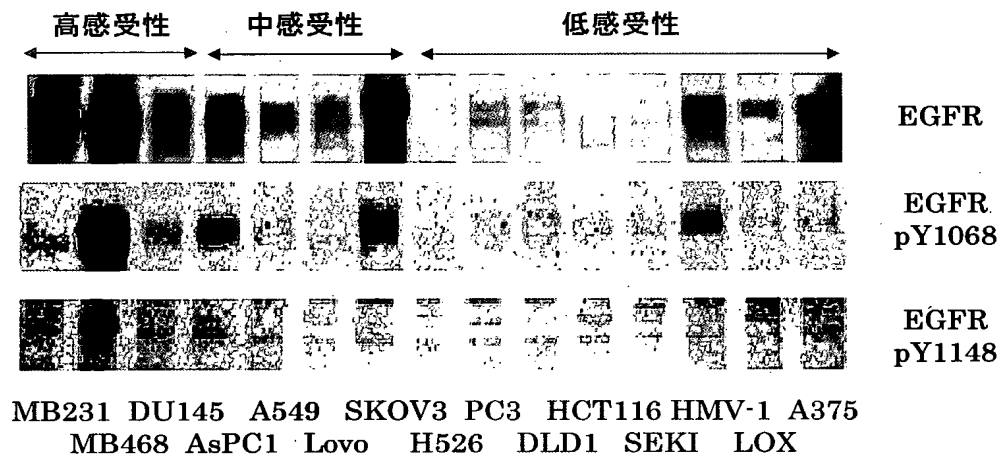


図 2

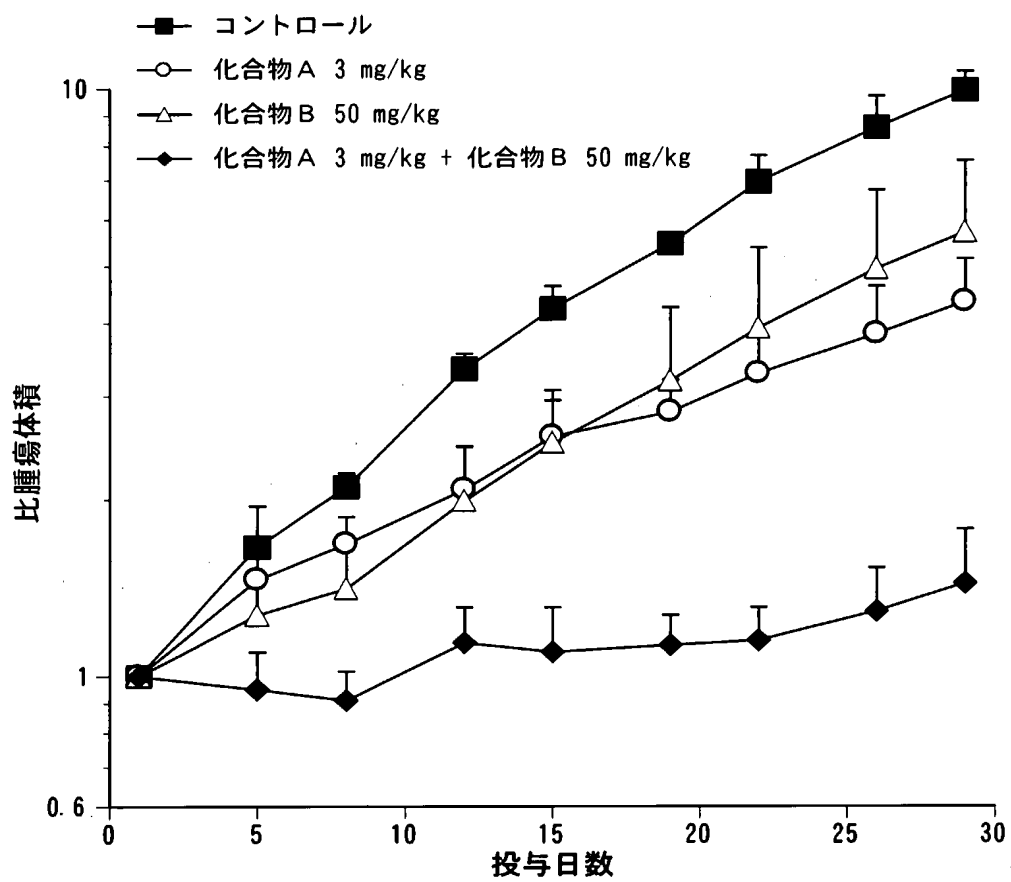


図 3

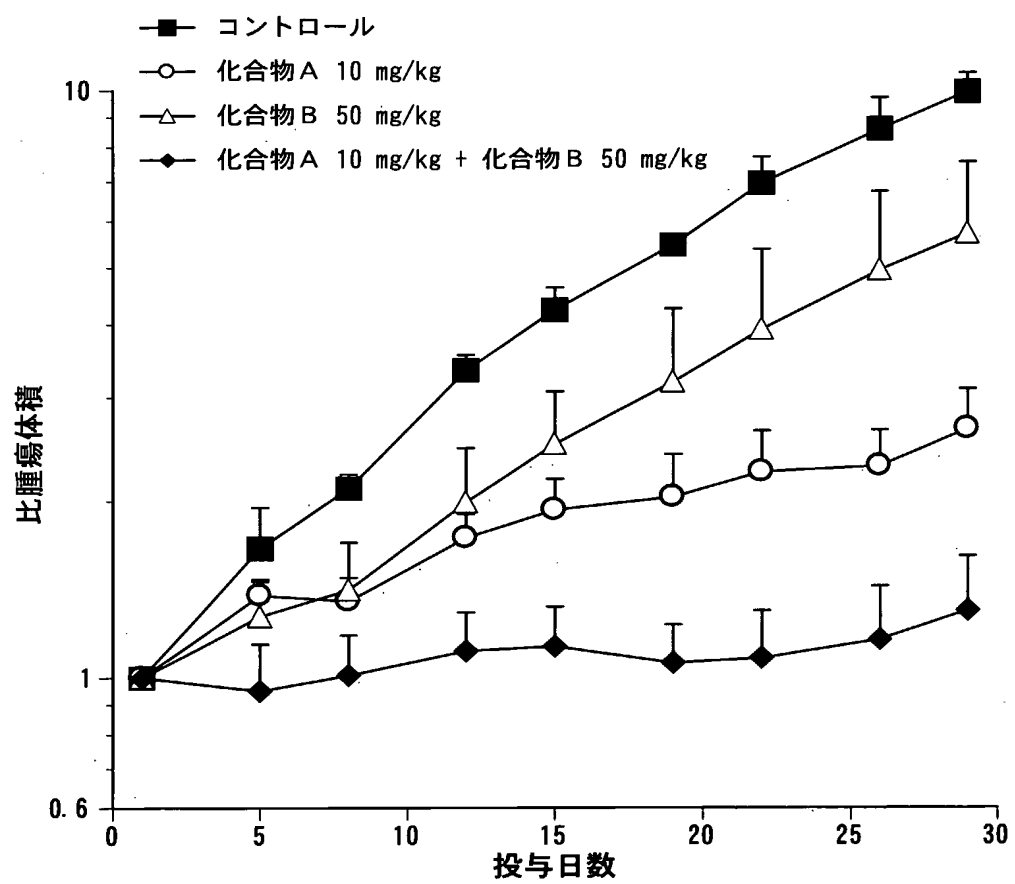


図 4

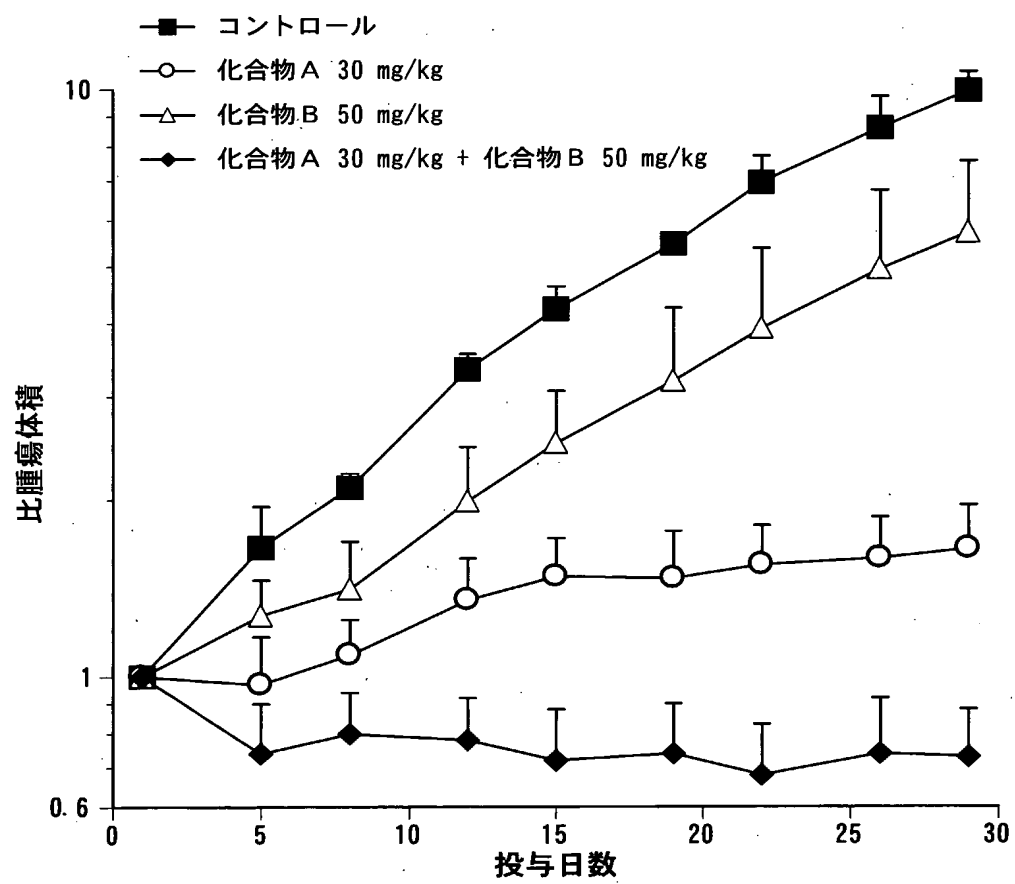
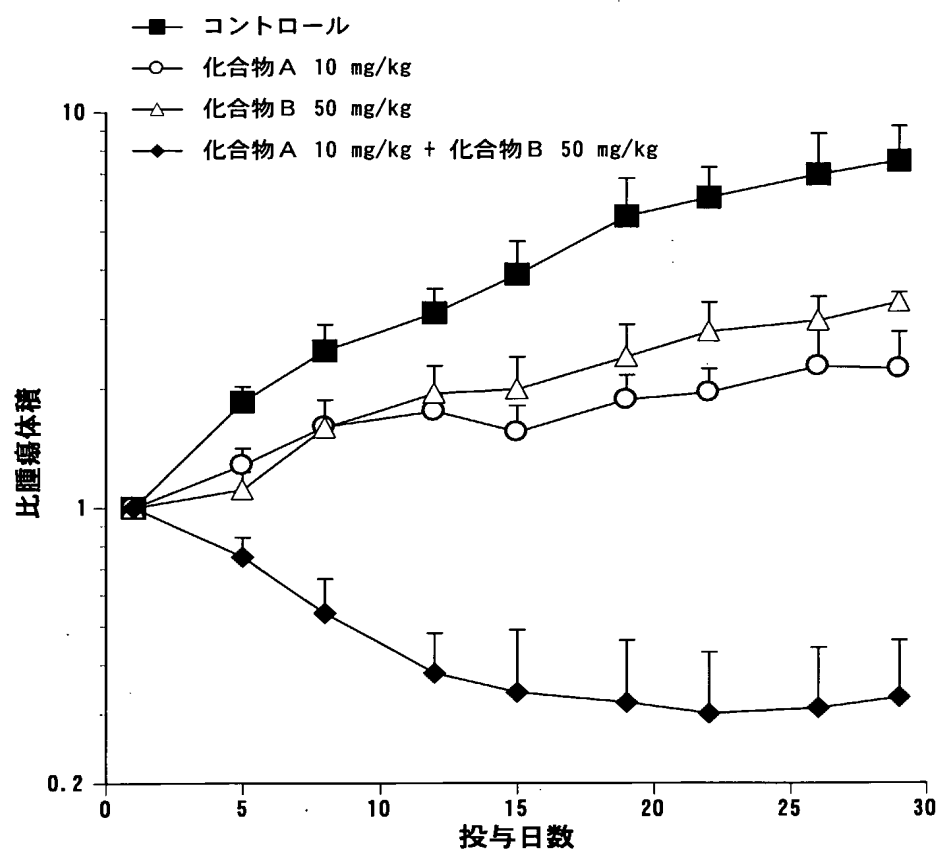


図 5



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/315698

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C12Q1/02(2006.01)i, A61K31/47(2006.01)i, A61K31/517(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, G01N33/577(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C12Q1/02, A61K31/47, A61K31/517, A61P35/00, A61P43/00, G01N33/577

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2006
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2006	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2006

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

BIOSIS/WPI (DIALOG), JSTPlus (JDream2)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X/Y	US 2004/0053908 A1 (Eisai Co., Ltd.), 18 March, 2004 (18.03.04), Particularly, Claims & EP 1415987 A1 & JP 3712393 B2	80/53-79
Y	JP 2004-513964 A1 (Novartis AG.), 13 May, 2004 (13.05.04), Claims 1 to 3; Par. Nos. [0074] to [0081], [0025] to [0026] & US 2004/0034026 A1 & EP 1339458 A1	53-79
Y	Keishi INOUE et al., "Shuyonai Shinsei Kekkan o Hyoteki to shita Bunshi Hyoteki Chiryo", The Nishinihon Journal of Urology, 2004, Vol.66, pages 425 to 432, particularly, page 427, right column, line 21 to page 429, right column, line 4	53-79

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
05 October, 2006 (05.10.06)

Date of mailing of the international search report
17 October, 2006 (17.10.06)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/315698

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The "special technical feature" of the invention of claim 80 resides in a pharmaceutical composition comprising a VEGF receptor kinase inhibitor. However, the pharmaceutical composition is already known, as disclosed in Document 1. Further, there is no technical relationship involving a corresponding special technical feature between the invention of claim 80 and the inventions of other claims. Thus, it cannot be considered that the invention of claim 80 and the inventions of other claims are so related as to form a single general inventive concept.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest
the

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C12Q1/02(2006.01)i, A61K31/47(2006.01)i, A61K31/517(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, G01N33/577(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C12Q1/02, A61K31/47, A61K31/517, A61P35/00, A61P43/00, G01N33/577

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2006年
日本国実用新案登録公報	1996-2006年
日本国登録実用新案公報	1994-2006年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

BIOSIS/WPI (DIALOG)、JSTPlus (JDream2)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X/Y	US 2004/0053908 A1 (エーザイ株式会社) 2004.03.18 特に請求の範囲等 & EP 1415987 A1 & JP 3712393 B2	80/53-79
Y	JP 2004-513964 A1 (ノバルティス、アクチエンゲゼルシャフト) 2004.05.13 請求の範囲1-3、[0074]-[0081]、[0025]-[0026] & US 2004/0034026 A1 & EP 1339458 A1	53-79
Y	井上啓史他、腫瘍内新生血管を標的とした分子標的治療、西日泌尿、2004 vol.66, p.425-432 特に第427頁右欄第21行-第429頁右欄	53-79

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

05.10.2006

国際調査報告の発送日

17.10.2006

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

光本 美奈子

電話番号 03-3581-1101 内線 3448

4B

9359

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	第 4 行等	

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（P C T 17条(2) (a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって P C T 規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲80に係る発明の「特別な技術的特徴」はV E G F レセプターキナーゼ阻害物質を含む医薬組成物に関するものであるが、当該医薬組成物は文献1により公知であり、請求の範囲80に係る発明は他の請求項に係る発明と対応する特別な技術的特徴を含む技術的な関係にないから、単一の一般的発明概念を形成するように連関しているものとは認められない。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。